

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Über therapeutische, toxische und letale
Blut- und Urinkonzentrationen verschiedener
Medikamente und Gifte beim Menschen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Klaus Sommer
aus Stade



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548610_0034

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Über therapeutische, toxische und letale
Blut- und Urinkonzentrationen verschiedener
Medikamente und Gifte beim Menschen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Klaus Sommer
aus Stade

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof.Dr.Dr.H.Pauly
Referent: Prof.Dr.Dr.M.Geldmacher-v.Mallinckrodt
Koreferent: Prof.Dr.Dr.E.Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 12.9.1972

Meinen lieben Eltern gewidmet

1. Vorwort	1
2. Die Entstehung der Musik	2
3. Die Musik in der Natur	3
4. Die Musik in der Kunst	4
5. Die Musik in der Wissenschaft	5
6. Die Musik in der Religion	6
7. Die Musik in der Politik	7
8. Die Musik in der Philosophie	8
9. Die Musik in der Pädagogik	9
10. Die Musik in der Medizin	10
11. Die Musik in der Psychologie	11
12. Die Musik in der Soziologie	12
13. Die Musik in der Ethnologie	13
14. Die Musik in der Anthropologie	14
15. Die Musik in der Biologie	15
16. Die Musik in der Geologie	16
17. Die Musik in der Astronomie	17
18. Die Musik in der Kosmologie	18
19. Die Musik in der Meteorologie	19
20. Die Musik in der Klimatologie	20
21. Die Musik in der Hydrologie	21
22. Die Musik in der Ozeanographie	22
23. Die Musik in der Glaziologie	23
24. Die Musik in der Paläontologie	24
25. Die Musik in der Archäologie	25
26. Die Musik in der Historiographie	26
27. Die Musik in der Historiographie	27
28. Die Musik in der Historiographie	28
29. Die Musik in der Historiographie	29
30. Die Musik in der Historiographie	30

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.) Einleitung	3
B.) Problemstellung	5
C.) 14 Abhandlungen über verschiedene Medikamen- te bzw. Gifte und deren Blut- und Urinspiegel	6
I. Borsäure	6
II. Bromhaltige Medikamente	
a. Bromisoval	9
b. Carbromal	14
III. Chinin	17
IV. Chinin und Alkohol	23
V. Chloroquin	26
VI. 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure	29
VII. Imipramin	35
VIII. Kaliumpermanganat	38
IX. Kaliumthiozyanat	41
X. Nikotin	44
XI. Orphenadrin	48
XII. Sevin	53
XIII. Sultiamum	56
XIV. Tolbutamid	59
D.) Zusammenfassung	62
E.) Literaturverzeichnis	65

A.) Einleitung:

Über therapeutische, toxische und letale Blut- und Urinkonzentrationen verschiedener Medikamente und Gifte beim Menschen.

Zur optimalen Behandlung einer akuten Vergiftung ist die Kenntnis von Blut- und Urinspiegel, sowie der Konzentration des Mageninhaltes an dem betreffenden Wirkstoff für den Kliniker von entscheidender Bedeutung, um an Hand der Anamnese und des klinischen Befundes eine sichere Diagnose und entsprechende Therapie zu ermöglichen.

Bisher stand bei chemischen Untersuchungen im Zusammenhang mit Vergiftungen die Analyse von Mageninhalt und Urin im Vordergrund, wobei die Feststellung des Blutspiegels relativ selten erfolgte.

Wie wichtig aber die Bestimmung des Blutspiegels ist, geht daraus hervor, daß das klinische Bild mit dem Blutspiegel am engsten gegenüber den anderen Parametern korreliert.

(Winek, 1971).

Folgende Einteilung des Blutspiegels wurde von Winek (1971) vorgenommen:

Therapeutischer Blutspiegel:

Konzentration eines Medikamentes in Blut, Serum oder Plasma, die nach Aufnahme therapeutischer Dosen gefunden wurde.

Toxischer Blutspiegel:

Konzentration eines Medikamentes oder Giftes in Blut, Serum oder Plasma, die bei Auftreten ernsthafter Intoxikationssymptome gefunden wurde.

Tödlicher Blutspiegel:

Konzentration eines Medikamentes oder Giftes in Blut, Serum oder Plasma, die im Zusammenhang mit Todesfällen beobachtet

wurde, oder die so hoch über den bekannten therapeutischen und toxischen Spiegeln liegt, daß angenommen werden muß, daß sie nur im Zusammenhang mit tödlichen Vergiftungen auftreten kann.

Auch wenn diese drei Bereiche in vielen Fällen nicht scharf getrennt werden können, so daß z.B. hohe therapeutische und niedrige toxische Konzentrationen nicht immer sicher zu unterscheiden sind, so ist die Kenntnis des Blutspiegels für den klinischen Toxikologen oft wertvoller, als die Angabe von LD_{50} (letale Dosis 50%) oder ED_{50} (Effektivdosis 50%), bzw. MLD (minimale letale Dosis).

Die Blut- und Urinkonzentrationen der Pharmaka sind, ebenso wie die Magenkonzentrationen, abhängig

a.) von allgemeinen Faktoren, die den Organismus betreffen:

z.B. von der individuell unterschiedlichen Resorptions- und Abbaugeschwindigkeit, dem pH-Wert von Mageninhalt und Urin, von organischen Erkrankungen (hier besonders wichtig die Niere), sowie von erworbenen Faktoren wie Mißbrauch, Gewöhnung und Sucht.

b.) von bereits getroffenen therapeutischen Maßnahmen:

z.B. Magenspülungen, Hämodialysen.

c.) von der chemischen Beschaffenheit des Medikamentes:

z.B. von der Affinität zum Gewebe.

d.) vom Zeitraum zwischen Substanzaufnahme und Analyse:

Je kleiner der Zeitraum ist, umso höhere Magen- bzw.

Blutwerte werden gefunden, während die Harnanalyse noch negativ sein kann.

Wird der Zeitraum größer, so erhöhen sich die Konzentrationen im Harn, während die Blutwerte sinken und der Magenbefund schon negativ sein kann.

Auf Grund dieser Gegebenheiten ist zu folgern, daß bei akuten Vergiftungen weder die Kenntnis von Blut- noch von Urinspiegel allein ausreichend ist, sondern daß die Kenntnis dieser beiden Größen zusammen mit dem Ergebnis der Magenuntersuchungen am besten geeignet ist, um einen guten Überblick über den Grad der Resorption der betreffenden Substanz zu erhalten.

Dadurch wird eine gezielte Therapie ermöglicht.

B.) Problemstellung:

In der Literatur gibt es nur sehr wenige Zusammenstellungen über therapeutische, toxische und letale Blut- und Urinkonzentrationen von Medikamenten beim Menschen.

Die folgende Arbeit gibt einen Überblick über 14 verschiedene Medikamente und Giftstoffe, die aus dem Archiv für Toxikologie (Bd 21-26, 1966-70) entnommen sind.

Es handelt sich dabei um Vergiftungen, die zum Teil tödlich verliefen, zum Teil aber auch erfolgreich behandelt werden konnten. Hieraus ergeben sich vorwiegend Angaben über toxische und letale Konzentrationen.

Auf die verschiedenen Untersuchungsmethoden zum qualitativen und quantitativen Nachweis der jeweiligen Substanz wird eingegangen.

Die Ergebnisse sind tabellarisch zusammengefaßt und stellen eine Ergänzung der Tabelle von Winek (1971) dar.

C.) 14 Abhandlungen über verschiedene Medikamente und deren Blut- und Urinspiegel.

I.) B O R S Ä U R E

(Hauck und Henn, 1969)

In der Literatur sind akute Vergiftungen durch Borsäure mehrfach beschrieben. Valdes-Dapena und Arey (1962) haben einschlägige Fälle zusammengestellt, jedoch ist die Verteilung in den Organen nicht genügend berücksichtigt worden.

Es wird eine akute tödliche Borsäurevergiftung bei einem 45-jährigen Mann beschrieben, die durch eine Blasenspülung von 1000 ml einer 3%igen Borsäurelösung verursacht wurde.

Untersuchungsmethode:

Für die quantitative Bestimmung der Borsäure in Organen und Körperflüssigkeiten wurden diese in Anlehnung an die Vorschrift von Smith, Goudie und Sivertson (1955) getrocknet und nach Zusatz von Natriumkarbonat bei einer Temperatur bis 600°C verascht. Es war geklärt worden, daß dabei keine Verluste an Borsäure auftreten. Die Asche wurde in Salzsäure gelöst, ein geringer ungelöster Rückstand abzentrifugiert. Der Überstand wurde nach Hatcher und Wilcox (1950) auf Borsäure untersucht.

Fallbeschreibung:

Im Anschluß an eine komplikationslos verlaufene Hämorrhoidenoperation traten bei einem 45 Jahre alten Mann unklare Bauchbeschwerden rechts auf, woraufhin eine Untersuchung der ableitenden Harnwege vorgenommen wurde.

Bei der Cystoskopie wurde beim Aufbouchieren die Harnröhre verletzt. Es wurde mit 1000 ml einer 3%igen Borsäurelösung gespült, wovon etwa 250 ml als blutige Flüssigkeit zurückliefen.

Einige Stunden nach dem Eingriff trat einmaliges Erbrechen auf. Der Allgemeinzustand verschlechterte sich, der Puls sank auf einen systolischen Wert von 70 mmHg, die Haut färbte sich hochrot, es traten Krämpfe auf.

Der Patient wurde bewußtlos, die Temperatur sank auf 33,8°C. Die Blutgasanalyse ergab eine massive Acidose mit einem pH-Wert von 7,19.

Am zweiten Tag nach der Borsäurespülung wurde eine extrakorporale Hämodialyse durchgeführt; der Zustand verschlechterte sich zusehends, bis der Tod drei Tage nach der Borsäurespülung eintrat.

Ergebnisse:

Folgende Konzentrationen an Borsäure wurden gefunden:

Gehirn:	58,8	mg/100g
Nieren:	56,2	("-")
Leber:	51,5	("-")
Lunge:	62,9	("-")
Blut:	38,1	("-")
Milz:	67,8	("-")
Herz:	58,9	("-")

In der Dialysierflüssigkeit der extrakorporalen Hämodialyse wurden 7,4 mg-% Borsäure gefunden.

Geht man davon aus, daß 1000 ml einer 3%igen Borsäurelösung angewandt wurden, etwa 250 ml gleich und weitere 250 ml später abgelaufen sind, so wurden ungefähr 15 g Borsäure vom Patienten aufgenommen.

Im Vergleich mit in der Literatur mitgeteilten Normalwerten (Fisher und Freimuth, 1958) von durchschnittlich 158 µg bis maximal 790 µg Borsäure/100 ml Blut, ergibt

sich eine 240-fache Erhöhung der Borsäurekonzentration gegenüber der Norm.

Die Frage der Toxizität der Borsäure ist abhängig von der Nierenfunktion.

McIntyre und Burke(1937) haben darauf hingewiesen, daß die Borsäure wenig giftig sei, wenn die renale Ausscheidung normal verlaufe.

Sie beschreiben einen Fall, bei dem 600 ml einer 2,5%igen Borsäurelösung in Dextrose intravenös appliziert wurde. Die Ausscheidung erfolgte abklingend, sie war nach 80 Stunden beendet.

In diesem Fall lag eine vorgeschädigte Niere vor.

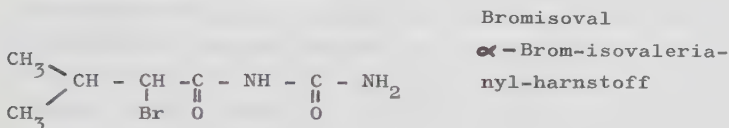
Es folgt eine Tabelle nach dem Schema, wie es von Winek (1971) angegeben wurde:

Borsäure	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel (mg/100ml)	-	-	38,1

II.) BROMHALTIGE MEDIKAMENTE

A.) B R O M I S O V A L und Halbmond-Tabletten^R

(Hauck, 1968)



Pharmakologische Wirkung:

Über die Bedeutung rezeptfreier Schlafmittel als bevorzugte Mittel für Suicide, sowie auf die Gefahren des chronischen Mißbrauchs derartiger bromierter Harnstoffderivate weist der Autor (Hauck, 1968) hin.

Der bisher noch ungeklärte Metabolismus der Bromharnstoffderivate wird diskutiert.

Im Folgenden wird die Bromausscheidung im Harn vor und nach Einnahme einer Tablette Bromural^R (Handelsname für Bromisoval), sowie die Blut- und Urinkonzentration von Brom nach tödlicher Vergiftung von Bromisoval und Carbromal in einem Fall, von einer tödlichen Schlafmittelvergiftung mit Halbmond-Tabletten^R in einem anderen Fall beschrieben.

Außerdem wird der durchschnittliche normale Bromgehalt im Harn bei über 100 Personen angegeben.

Untersuchungsmethoden:

Durch die Röntgenfluoreszenzanalyse ist es leicht und schnell möglich, Brom in Blut, Urin, Gewebe und anderem biologischem Material zu bestimmen.

Prinzip und Durchführung dieser Methode wird ausführlich beschrieben:

Für die Untersuchung von Blut und Gewebe hat sich bewährt, das Untersuchungsmaterial im Vakuumtrockenschrank bei etwa 60°C und 150 Torr zu trocknen, fein zu pulverisieren und zu Tabletten zu pressen. Beim Trocknen werden die benutzten Petrischalen leicht mit Silikone^R der Firma Bayer eingefettet, um das sehr unangenehme Ankleben an die Petrischale zu verhindern. Für die Feinmahlung wurde mit Erfolg der Grindomat MM der Firma Retsch mit Mahlbecher und Kugel aus Wolframcarbid benutzt. Das analysenfein pulverisierte Material wird zu Tabletten gepreßt. Dies geschieht mit einer hydraulischen Presse. Auch bei der Herstellung der Tabletten ist es nicht notwendig, irgendwelche Stoffe zuzusetzen. Bei einem Preßdruck von 200 Atm. wird in jedem Fall eine genügende Festigkeit erreicht, um die Tabletten von etwa 2 g Gewicht wie feste Proben in einem entsprechenden Probenhalter untersuchen zu können.

Zur Differenzierung zwischen organisch gebundenem und anorganischem Brom wurde folgendes angegeben:

Die in Frage kommenden organischen Arzneistoffe und deren Metaboliten, die in organischen Lösungsmitteln leicht löslich sind, können durch Extraktion abgetrennt werden.

Nach dem von Hauck (1959) angewandten Trennungsgang werden diese Substanzen bei den neutralen und sauren Stoffen gefunden. Bei Extraktion mit Petroläther zur Entfernung der Hauptmenge des Fettes, werden die Bromharnstoffderivate als wenig polare Stoffe bereits mit Petroläther extrahiert.

Die entsprechenden Extrakte sind in absolutem Alkohol fast immer leicht löslich und diese Lösungen können wie andere flüssige Proben leicht und schnell mit der Röntgenfluoreszenzanalyse untersucht werden.

In allen untersuchten Fällen akuter Vergiftung mit bromhaltigen Arzneimitteln konnten oft beträchtliche Mengen organisch gebundenes Brom gefunden werden, wobei auffällig war,

daß einerseits bereits im Magen größere Mengen an Brom abgespalten wurden, andererseits aber noch im Harn organisch gebundenes Brom gefunden wurde (Tabelle 2), entsprechende Untersuchungen wurden papier- und dünnschicht-chromatographisch durchgeführt.

Als Reagenzien mit hoher Nachweisempfindlichkeit haben sich die von Grüne (1955) für den Nachweis von Zuckern angegebenen Gemische bewährt.

Fallbeschreibung:

Hauck (1968) teilt lediglich mit, daß es sich bei seinen Untersuchungen um zwei tödliche Vergiftungen nach Einnahme von Schlafmitteln handelt. In einem Fall wurden 9 g Bromisoval und Carbromal eingenommen, im anderen Fall wurde lediglich eine "große Menge Halbmond-Tabletten^R" erwähnt.

Ergebnisse:

Mit der Röntgenfluoreszenzanalyse gelang es bis zu 0,5 mg/100 ml Brom nachzuweisen.

Der normale Bromgehalt von Harn wurde ebenfalls nach dieser Methode bestimmt.

Die Untersuchungen der Proben von 24-Stunden-Harn, der von über 100 Personen zur Verfügung stand, ergaben eine annähernd logarithmische Normalverteilung mit einem Mittelwert von 350 μ g Brom in 100 g Urin.

Die Konfidenzgrenzen liegen bei 258 und 353 μ g Brom/100 g Urin.

Tabelle 1 zeigt, daß bereits nach Einnahme von einer Tablette Bromural^R (0,3 g Bromisoval) die Bromkonzentration im Harn, als auch die mit dem Urin ausgeschiedene Menge an Brom, stark ansteigt.

Tabelle 1.

Bromausscheidung im Harn vor und nach einer Einnahme der
Tablette Bromural^R zu 0,3 g.

Zeit		Bromkonzentra- tion im Harn	Harnmenge	Ausgeschiede- ne Brommenge
23.7.	21.45	170 μ g/100ml	150 ml	0,255 mg
	22.00	Einnahme einer Bromural ^R -Tablette		
24.7.	2.00	0,5 mg/100 ml	200 ml	1 mg
	9.00	0,8 mg/100 ml	143 ml	1,12 mg
	11.30	0,95mg/100 ml	69 ml	0,66 mg
	18.50	1,0 mg/100 ml	229 ml	2,29 mg
	21.50	0,5 mg/100 ml	283 ml	1,44 mg
26.7	10.00	0,85mg/100 ml	70 ml	0,6 mg

Tabelle 2 zeigt die Bromkonzentration und organisch gebun-
denes Brom in verschiedenen Organen bei zwei Fällen von
tödlicher Vergiftung mit Schlafmitteln. Dabei zeigt sich,
daß in allen Fällen akuter Vergiftung mit bromhaltigen
Arzneimitteln, oft eine beträchtliche Menge organisch ge-
bundenen Brom gefunden werden konnte.

Tabelle 2 :

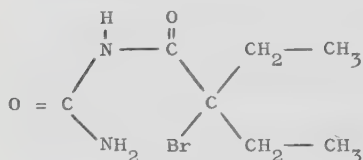
Tod nach Einnahme von	9 g Bromisoval und Carbromal	einer großen Menge Halbmond- Tabletten ^R
Untersuchung nach	1 Tag	etwa 14 Tagen
Bromkonzentration (mg/100ml)		
<u>Mageninhalt</u>		
gesamt	240	135
organisch gebunden	33	36
<u>Blut</u>		
gesamt	10	
organisch gebunden	0,3	
<u>Urin</u>		
gesamt		18
organisch gebunden		1,7

Eine Übersicht der diskutierten Werte gibt folgende
Tabelle:

Bromgehalt	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel (mg/100ml)	-	-	10
Urinspiegel (mg/100ml)	1	-	18

B.) C A R B R O M A L

(Gruska und Mitarb., 1970)



Carbromal
 α -Brom-diäthyl-
acetyl-harnstoff

Pharmakologische Wirkung:

Im Gegensatz zu den zyklischen Harnstoffderivaten (z.B. Barbiturate) gehört Carbromal zu den Monoureiden. Es ist ein leichtes Schlafmittel und wird schnell im Magen-Darm-Kanal resorbiert.

Carbromal ist bereits seit 1910 unter dem Spezialitäten-namen Adalin^R im Handel. Durch seine zahlreiche Verbreitung, auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen (z.B. Halbmond^R, Dolestan^R), sowie durch die Tatsache, daß diese Schlafmittel nicht rezeptpflichtig sind, stieg deren Mißbrauch an (Beyer, 1969; Klimanek, 1926).

Als minimale letale Dosis für einen Menschen von 65 kg werden 23 g Carbromal angegeben (Klimanek, 1926).

Im Folgenden wird ein Vergiftungsfall durch ca. 64 g Carbromal mit letalem Ausgang beschrieben.

Untersuchungsmethode:

2 ml Harn, Blut oder 2 g homogenisierte Organteile werden mit 0,2 ml Sodalösung versetzt, in einem Platintiegel zur Trockene eingedampft und bei 550°C verascht. Der Bromidgehalt wird bestimmt und auf Carbromal umgerechnet.

Der Umrechnungsfaktor hat nach Gruska und Mitarbeitern

(1970) die Größe zwei. (Beispiel: 3,5 g nachgewiesenes Kaliumbromid entsprechen 7 g Carbromal)

Als einfaches Verfahren für die quantitative Brombestimmung hat sich die Phenolrotprobe bewährt, wie sie von Goldmann und Byles (1959) beschrieben und von Kisser (1967) aufgrund eigener ausgedehnter Untersuchungen empfohlen wird.

Da nur Bromid quantitativ bestimmt wurde, kann nicht ausgesagt werden ob Bromid bei dem Bestimmungsverfahren aus Carbromal oder einem Carbromalmetaboliten freigesetzt wurde oder ob das Untersuchungsmaterial bereits freigesetztes Bromid enthielt.

Fallbeschreibung:

Ein 26jähriger Patient wurde etwa 20 Stunden nach Einnahme von 140 Schlaftabletten (Betadorm^R (100), Evigoga^R (40), die zusammen etwa 64 g Carbromal enthielten, bewußtlos aufgefunden.

Nach sofortiger Einlieferung in die Klinik wurde orotracheal intubiert, eine Magenspülung zur Entfernung von Tablettenresten und eine Infusion von 4000 ml physiologischer Elektrolytlösung innerhalb von 5 Stunden vorgenommen.

Die Behandlung in den weiteren Krankheitstagen bestand u.a. in weiteren Magenspülungen, intravenösen Infusionen und kontrollierter Beatmung nach vorübergehendem Verlust der Spontanatmung, sowie einer Peritonealdialyse.

Nachdem der Patient am sechsten Krankheitstag erstmals die Augen öffnete, trat mittags ein plötzlicher Herzstillstand ein, der durch Reanimationsmaßnahmen nicht mehr zu beheben war.

Pathologisch-anatomischer Befund:

Herzversagen infolge toxischer Herzmuskelschädigung nach rezidivierenden Lungenembolien.

Ergebnisse:

Die Bromkonzentration im Serum wurde an allen Krankheitstagen, zum Teil mehrmals bestimmt.

Durch Umrechnung des von Gruska und Mitarbeitern (1970) in graphischer Form vorgelegten Verlaufes der Carbromalkonzentrationen ergeben sich folgende Werte, die in einer Tabelle zusammengefaßt sind:

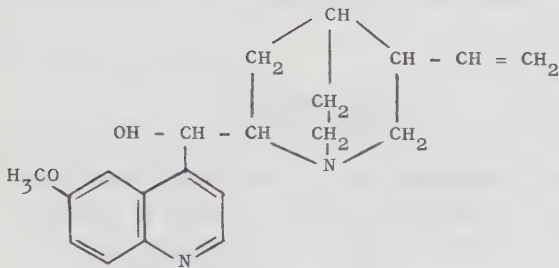
Serum- spiegel (mg/100ml)	1.Krank- heitstag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag
Carbromal- spiegel	35,2	41,5	39/34	20,5	19,7 /16,5	17,2 /15,5
Bromid- spiegel	11,7	13,8	13 /11,3	6,8	6,5 /5,5	5,7 /5,1

In der nachfolgenden Schlußtablette erscheint der höchste Bromspiegelwert, der im Verlauf der klinischen Messungen registriert wurde.

Bromid	therapeutisch	toxisch	letal
Serumspiegel (mg/100 ml)	-	-	13,8

III. C H I N I N
=====

(Frisius und Beyer, 1969)



Chinin

6-methoxy-4 {hydroxy- [5-vinyl-1-azabicyclo-
[2,2,2]octyl- (2)] -methyl} -chinolin

Pharmakologische Wirkung:

Chinin und seine Derivate stellen universelle Protoplasma-
gifte vor allem für Protozoen dar. Sie spielen in der Mala-
riatherapie keine größere Rolle mehr. Sie werden, wegen ihrer
antipyretischen Wirkung, in zahlreichen Kombinationspräpa-
raten gegen verschiedene (banale) Infektionen verwendet.

Nachstehend wird über eine schwere Chininvergiftung einer
34jährigen Frau berichtet.

Untersuchungsmethoden:

Magenspülflüssigkeit und Urin wurden entsprechend dem analytischen Trennungsgang von Stas-Otto aufgearbeitet und die einzelnen Extraktionsphasen papierchromatographisch untersucht.

Es kamen zur Anwendung:

Als saures Fließmittel das von Jatzkewitz (1953) beschriebene, bestehend aus n-Butanol-Ameisensäure-H₂O (12:1:7) - und als basisches Fließmittel das von Riebeling und Burmeister (1954) beschriebene, bestehend aus n-Butanol-NH₃-H₂O (84:8:8).

Die Detektion der Chromatogramme mit den üblichen Reagentien ergab keinerlei Hinweis auf Barbiturate, barbituratreie Schlafmittel und Analgetika wie Acetylsalicylsäure und Phenacetin.

Hingegen ließ sich bei beiden Proben in der alkalischen Extraktionsphase (bei pH 9 mit Essigäther extrahiert) zwischen R_f 0,60 und 0,65 eine Substanz mit Hilfe des Dragendorffschen Reagens erkennen, die bereits beim Betrachten der Chromatogramme im UV-Licht (254 nm) vor dem Besprühen durch ihre leuchtend blaue Fluoreszenz in Erscheinung getreten war.

In offensichtlich geringerer Konzentration war diese Sub-

stanz schon im weinsauren Chloroformextrakt zu beobachten. Dünnschichtchromatographisch ließ sich der isolierte Stoff als Chinin bestätigen.

Um den Chiningehalt in den einzelnen Proben quantitativ bestimmen zu können, setzten die Autoren Frisius und Beyer eine spektrophotometrische Methode ein, die von ihnen selbst entwickelt wurde.

Untersuchungsgang:

Das zu untersuchende Material (Blut 10 ml, Urin und Magenspülflüssigkeit 25 ml) wird auf pH 9 eingestellt und danach zweimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Beide Ätherphasen sind zu vereinigen und danach zweimal mit je 10 ml 0,02 n HCl auszuschütteln.

Die vereinigten salzsauren Lösungen sind durch kurzes Erwärmen auf einem Wasserbad vom gelösten Äther zu befreien.

Diese meßfertige Lösung kann direkt im UV-Licht gegen eine 0,02 n HCl ausgemessen werden. Chinin hat ein ausgeprägtes Maximum bei 249 nm. Zwei weitere Maxima, für quantitative Bestimmungen weniger geeignet, liegen bei 348 nm und bei 318 nm.

Fallbeschreibung:

Nach Einnahme eines in suicidalen Absicht genommenen unbekannten Grippemittels, wurde eine 34-jährige Frau 10 Minuten später in die Klinik eingeliefert (am 27.5.67).

Die Patientin zeigte die typischen Symptome einer schweren Chininvergiftung:

Vertiefte Somnolenz, Würgereiz, Verlust der physiologischen Reflexe, maximale Weitstellung der Pupillen ohne Reaktion auf Lichtreize, generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle, Cyanose, Tachypnoe, Herz- und Kreislaufstillstand, der durch extrathorakale Herzmassage behoben werden konnte, Blutdruckabfall, Hypothermie, Pulsfrequenzverlangsamung.

Nach einem knapp viermonatigen Aufenthalt in einer Intensivpflegeabteilung konnte der Patient entlassen werden, jedoch mit bleibenden Veränderungen an den Augen:
Beiderseitiges Netzhautödem mit irreversibler Gesichtsfeldeinschränkung, Mydriasis, Störung des Hell-Dunkel-Sehens.

Ergebnisse:

Die ersten Blutuntersuchungen wurden 20 Stunden nach Klinikaufnahme vorgenommen. Auch die Urinproben wurden erst nach bereits erfolgten Magenspülungen analysiert, so daß Blut- und Urinwerte vor der Therapie nicht vorhanden sind.

Die folgende Tabelle enthält die quantitativen Bestimmungen von Chinin in der Magenspülflüssigkeit, im Blut und im Harn.

	Datum	ml	mg/100ml	mg
1. Magenspülflüssigkeit	27.5.67		9,0	
2. Urin	27./28.5.	6535	12,4	810
3. Urin	28./29.5.	4595	9,0	414
4. Blut	28.5.		2,1	
5. Blut	29.5.		1,2	
6. Magenspülflüssigkeit	29./30.5.		0,6	
7. Urin	29./30.5.	7550	5,8	437
8. Urin	30.5.	2000	4,3	86
9. Urin	30.5.	2000	4,4	88
10. Blut	30.5.		1,6	
11. Urin	30./31.5.	4380	7,7	337
12. Blut	31.5.		1,1	
13. Magenspülflüssigkeit	31./1.6.		0,6	
14. Urin	31./1.6.	4355	4,3	187
15. Blut	1.6.		0,8	

	Datum	ml	mg/100ml	mg
16.Magenspülflüssigkeit	1./2.6.		0,1	
17.Urin	1./2.6.	2340	5,5	129
18.Blut	2.6.		0,6	
19.Urin	2./3.6.	2460	2,4	59,1
20.Blut	3.6.		0.B.	
21.Magenspülflüssigkeit	3./4.6.		0.B.	
22.Urin	3./4.6.	2060	1,2	25

Bei oraler Gabe von Chinin wird ein annähernd konstanter Chininspiegel im Blut erzielt, der 3% der gegebenen Menge nicht übersteigt. (Hartmann und Mitarb., 1918)

Die maximale Blutkonzentration ist nach oraler Aufnahme bereits 1 Stunde später erreicht. (Stewart und Mitarb., 1960)

Da bekannt ist, daß Chinin sehr rasch resorbiert und ausgeschieden wird (Brodie und Mitarb., 1951; Führ und Mitarb., 1955; Goodmann und Mitarb., 1965), muß angenommen werden, daß es im Verlauf der Intoxikation, ähnlich wie bei schweren Schlafmittelvergiftungen oder bei einer schweren Chloroquinvergiftung, durch Darmatonie zu einer verzögerten Resorption des Giftes gekommen ist. (Ibe, 1966; Ilftsits-Simon, 1968).

Wird Chinin in therapeutischer Dosis verabreicht, so ist ein positiver Nachweis im Blut bis 25 Stunden nach Gabe der Droge möglich (Hartmann und Mitarb., 1918).

Obwohl ein großer Teil des Chinins metabolisiert wird (Stewart und Mitarb., 1960), werden trotzdem zwischen 3 und 30% der gegebenen Chinindosis im Urin ausgeschieden. (Führ und Mitarb., 1955; Hartmann und Mitarb., 1918).

Für die Patientin ergäbe sich, unter ausschließlicher Berücksichtigung der im Urin ausgeschiedenen Mengen, eine eingenommene Chinindosis von mindestens 7,7 g.

Diese Menge muß als toxisch angesehen werden.

Für die Schlußtabelle ergeben sich aus dem vorliegenden Bericht folgende Blut- und Urinspiegelwerte:

Chinin	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel (mg/100ml)	-	0,6-2,1	-
Urinspiegel (mg/100ml)	-	1,2-12,4	-

IV. C H I N I N und A L K O H O L

(Laiho,Isokoski und Alha,1966)

(Formel siehe III.)

Chinin wird außer als Arznei auch als Abtreibungsmittel angewandt und neben anderen kommen auch aus diesem Grunde gelegentlich Chininvergiftungen vor.

Die Bestimmung des Chiningehaltes postmortal im Blutplasma ist sehr selten möglich,weil sich im allgemeinen kein reines Plasma abscheiden läßt.

Über den Chiningehalt ist in der Literatur wenig berichtet worden.Rauschke und Burger (1957) haben eine tödliche kombinierte Chinin- und Atebrinvergiftung beschrieben.

Nachstehend wird über einen tödlich verlaufenen Abtreibungsversuch mit Chinin,Alkohol und einem Saunabad bei einem 17jährigen Mädchen berichtet.

Untersuchungsmethode:

Das Blut wurde mit einem Verfahren nach Feldstein (1960) untersucht,dessen aus alkalischem Milieu isolierter Rückstand die für Chinin charakteristischen fluoreszenz- und dünnschichtchromatographischen Reaktionen,sowie bei der UV-spektrophotometrischen Untersuchung das gleiche Spektrum wie Chinin (Sunshine,1963) ergab.

Fallbeschreibung:

Weil ein 17jähriges Schulmädchen und ihr Freund eine Schwangerschaft befürchteten, wollten sie einen Abort provozieren.

Der junge Mann hatte gehört,daß Chinin,Wein und das Baden in der Sauna ein gutes Abtreibungsmittel sei,woraufhin er eine Flasche starkenWeinund Chinintabletten

(Chinin-Sulfas 0,3 g) besorgte.

In der stark überheizten Sauna trank das Mädchen nach Angaben des Mannes 0,5 Liter Wein und nahm eine Chinintablette.

Nachdem das Mädchen etwa 45 Minuten in der Sauna gewesen war, wurde es bewußtlos. 30 Minuten später wurde es ins Krankenhaus gebracht, wo nur noch der Tod festgestellt werden konnte.

Bei der Obduktion wurden u.a. für einen Schock sprechende Veränderungen an den inneren Organen gefunden: Milzveränderungen, Extravasate an der Magenschleimhaut und an den Lungenoberflächen, sowie generelle Hyperämie der Organe.

Ergebnisse:

Aufgrund der UV-spektrophotometrischen Untersuchung betrug die Chininmenge ca. 0,66 mg/100 ml Blut, was jedoch unter Berücksichtigung der mit dem angewandten Verfahren verknüpften Verluste nur einen gewissen Mindestgehalt angibt.

Der Chiningehalt im Blut betrug bei der von Rauschke und Burger (1957) beschriebenen Vergiftung 2,4 mg/100ml.

Der Chiningehalt im Magen (14,6 mg) und im Blut läßt darauf schließen, daß die Chinindosis höher gewesen sein muß als eine Tablette von 0,3 g.

Als Todesursache wird eine von Chinin zusammen mit Alkohol verursachte Vergiftung angesehen. Der Alkoholgehalt im Blut betrug 1,06 %.

Nach Sollmann (1957) variiert der Chiningehalt des Plasmas nach peroraler Verabreichung in weiten Grenzen.

Bei einer Tagesdosis von 0,3 g schwankt er zwischen 0,2 und 0,9 mg/100 ml Plasma. Bei Dosen von 0,2 bis 1,5 g betrug der durchschnittliche Gehalt 0,3 bis 1,0 mg/100 ml Plasma.

Eine Konzentration von mehr als 1 mg/100 ml muß schon als weitgehend toxisch gelten.

Rotenburg (1957) teilte mit, daß bei Fieberzuständen mit therapeutischen Einzeldosen von 0,25 bis 0,56 g Chinin kurzfristige Gipfelwerte des Chininingehaltes im Blut bis zu 2,5 mg/100 ml auftreten können.

Wenn auch nicht ausgeschlossen werden kann, daß die Wirkung des Chinins durch gleichzeitigen Genuß von Alkohol gesteigert wird, so gibt es in der Literatur dafür jedoch praktisch keinen Hinweis.

Dafür, daß das Saunabad die toxische Wirkung des Chinins steigert, gibt es folgende Hinweise:

Nach Dreissbach (1949) nahm die Chininempfindlichkeit von Katzen und Kaninchen bei Hyperthermie zu.

Die Untersuchungen von Eisalo (1956) an 53 Personen ergaben, daß bei einem Saunabad die durchschnittliche Rektaltemperatur auf 38,2°C, die Axillartemperatur auf 39,7°C gestiegen war.

Es folgt eine Zusammenfassung der in der Literatur gefundenen Werte:

Die mit 'd' gekennzeichneten Werte sind aus dem vorliegenden Bericht der Autoren Laiho, Isokoski und Alha (1966) entnommen.

Chinin	therapeutisch	toxisch	letal
Plasma-	0,2 - 0,9 ^a	> 1 ^d	-
Blutspiegel (mg/100ml)	bis 2,5 ^b	-	2,4 ^c 0,66 ^d

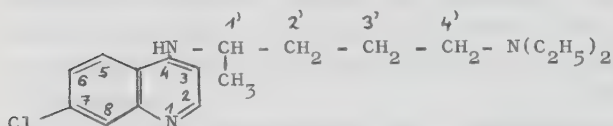
^anach Sollmann (1957), bei Tagesdosis von 0,3 g.

^bnach Rotenburg (1957), bei Fieberzuständen mit therapeutischen Einzeldosen von 0,25 - 0,56 g

^cnach Rauschke und Burger (1957).

V.) C H L O R O Q U I N

(Klug und Schneider, 1970)



Chloroquin

4-(4'-Diäthylamino-1'-methylbutylamino)-
7-chlor-chinolin

Pharmakologische Wirkung:

Chloroquin ist ein wirksames Mittel gegen die Blutschizonten aller Malariaformen. Es wird schnell vom Magen-Darm-Kanal resorbiert.

Die Leber kann 500 mal höhere Konzentrationen von Chloroquin aufweisen als das Blutplasma. Diese starke Bindung an verschiedene Gewebe ist für die lang anhaltende Wirkung verantwortlich. (Kuschinsky, 1970)

Im Folgenden wird eine tödliche Vergiftung durch Chloroquin bei einem 27jährigen Mann beschrieben.

Untersuchungsmethode:

Die Aufarbeitung des Magen-Darminhaltes nach Stas-Otto lieferte nach alkalischer Chloroformextraktion einen schwach gelb gefärbten, sehr bitter schmeckenden Rückstand.

Die charakteristische UV-Absorptionskurve der Substanz in verdünnter Salzsäure (Maxima bei 343, 330, 256 und 234nm) ergab, daß es sich um die Verbindung Chloroquin handelte.

(Vergleich mit Daten von Bäumler und Lüdin, 1963)

Gesichert wurde die Analyse durch vergleichende Dünnschicht-

und Papierchromatographie sowie Farbreaktionen.

Die quantitative Untersuchung der asservierten Organe wurde photometrisch nach Extraktion vorgenommen (Ifftsits-Simon, 1968).

Fallbeschreibung:

Die Mutter des Verstorbenen berichtete, daß ihr Sohn abends nach Hause gekommen sei, über Übelkeit geklagt und nach dem Genuß von einer Tasse Tee sich zu Bett gelegt habe. Drei Stunden später sei er aufgestanden, habe erbrochen, sei dann bewußtlos geworden und habe sich in Krämpfen gewunden. Bei der Aufnahme im Krankenhaus, kurze Zeit später, war er bereits verstorben.

Wiederbelebungsmaßnahmen blieben ohne Erfolg. Von ernsteren Erkrankungen war dem Hausarzt der Familie nichts bekannt.

Bei der Leichenöffnung war eine greifbare Todesursache zunächst nicht festzustellen. Hirn- und Lungenödeme sprachen für ein akutes Kreislaufversagen.

Hinweise für eine Gifteinwirkung haben sich aus dem Obduktionsbefund nicht ergeben.

Ergebnisse:

In der folgenden Tabelle werden auszugsweise die Ergebnisse einigen aus der Literatur bekannt gewordenen tödlichen Vergiftungsfällen gegenübergestellt.

Fall 1-4: Ifftsits-Simon (1968)

Fall 5 : Bäumler und Lüdín (1963)

Fall 6 : Klug und Schneider (1970)

Fall	1	2	3
Mageninhalt	87 mg/100g	30 mg/100g	140 mg/100g
Darminhalt	48 mg/100g	190 mg/100g	41 mg/100g
Blut	2,4 mg/100ml	-	5,1 mg/100ml
Urin	-	-	-

Fall	4	5	6
Mageninhalt	-	0,1 g	0,08 g
Darminhalt	-	-	0,08 g
Blut	3,1 mg/100ml	10 mg/100ml	2 mg/100ml
Urin	-	0,32 g/300ml	-

Setzt man im Falle von Klug und Schneider (1970) eine etwa gleiche Verteilung des Chloroquin in den untersuchten Organen voraus, so läßt sich, auf das Körpergewicht bezogen, ca. 4 g Wirkstoff berechnen.

Da bereits Gaben von 1 bis 1,5 g zum Tode führen können (Tabbara und Mitarb., 1962), ist anzunehmen, daß der Tod infolge Einnahme einer Überdosis von Chloroquin eingetreten ist.

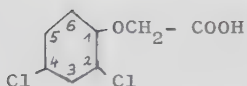
Die geringen Gehalte im Magen-Darminhalt und die relativ niedrige Blutkonzentration sprechen dafür, daß das Medikament weitgehend resorbiert war.

Aus diesen Untersuchungen ergeben sich für die Schluß-tabelle folgende Werte:

Chloroquin	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel (mg/100ml)	-	-	2 - 10

VI.) 2,4-D I C H L O R P H E N O X Y E S S I G S Ä U R E

(Geldmacher-v.Mallinckrodt und Lautenbach, 1966)



2,4-Dichlorphenoxy-
essigsäure

Toxikologische Wirkung:

Unter den Wuchsstoffherbiziden haben die größte praktische Bedeutung die Derivate der Phenoxy - Essigsäure, -Propionsäure und -Buttersäure, wie z.B. 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure (=2,4-D).

Diese Stoffe liegen in den Handelspräparaten entweder als Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze oder als Ester vor (Holz und Lange, 1962).

Es bestand die Ansicht, daß Wuchsstoffherbizide für Menschen und Tiere in der üblichen Anwendungskonzentration ungiftig seien (Marth u. Mitchell (1944), Hildebrand (1946), Kurth (1960), Holz u. Lange (1962)).

Nach Ciresa und Gabl (1961 und 1964) bestehen noch keine umfangreichen Erfahrungen über die toxische Wirkung beim Menschen.

Seabury berichtete 1963 über therapeutische Effekte bei schweren Mykosen beim Menschen.

Im Folgenden wird eine tödliche Vergiftung mit der herbizidwirksamen 2,4-D beschrieben und mit einem Fall von Herbich und Machata (1963) verglichen.

Untersuchungsmethoden:

A.) bei dem Fall von Herbich und Machata (1963)

(Tödliche Vergiftung mit 2,4-D).

Mageninhalt und Harn wurden direkt mit Äther extrahiert, Blut und Dünndarminhalt sowie die Organteile nach dem Verfahren von Stas-Otto aufgearbeitet. Bei allen Ansätzen hinterblieben im sauren Extrakt kristalline Rückstände. Diese wurden in Alkohol gelöst und UV-spektrophotometrisch untersucht. Die erhaltenen Absorptionskurven zeigten zwei Maxima bei 284 und 292 nm und Minima bei 289 und 252 nm. Sie entsprachen darin völlig der Absorptionskurve eines reinen 2,4-D-Vergleichspräparates. Die isolierten Substanzen besaßen in Übereinstimmung mit den Literaturangaben ebenso wie die Vergleichssubstanz einen Schmelzpunkt von 138-140°C. Das IR-Spektrum der aus dem Harn isolierten Substanz deckte sich völlig mit demjenigen von 2,4-D.

B.) bei dem Fall von Geldmacher-v.Mallinckrodt und Lautenbach, 1966)

(Tödliche Vergiftung mit 2,4-D).

Der Harn wurde direkt zunächst im sauren Milieu mit Äther, sodann im alkalischen Milieu mit Chloroform und schließlich im neutralen Milieu mit Essigester extrahiert.

Die Extraktrückstände wurden papierchromatographisch (Laufmittel: n-Butanol; 15%ige Ameisensäure; Wasser 12:1:7 nach Jatzkewitz (1953) und Butanol-5n Ammoniak nach Algeri und Walker (1952) aufgetrennt.

Beim Besprühen der Chromatogramme mit Dragendorffs Reagenz (modifiziert nach Munier-Macheboeuf (1949) und Quecksilber-I-nitrat (gesättigte wäßrige Lösung) konnte keine Anfärbung erhalten werden. Mit diazotierter Sulfanilsäure sowie Ehrlichs-Reagenz (2g p-Dimethylaminobenzaldehyd in 100 ml 6%iger HCl) färbten sich nur physiologische Harnbestand-

teile an. Beim Betrachten eines nicht besprühten Chromatogrammes zeigte sich unter der UV-Lampe über dem Startfleck des sauren Extraktionsrückstandes eine absorbierende Fraktion, die in dem alkalischen Laufmittelgemisch einen R_f -Wert von 0,48, im sauren einen solchen von 0,90 besaß. Die papierchromatographisch gereinigte Fraktion wurde mit Boratpuffer (pH 9) eluiert und spektrophotometrisch zunächst in Boratpuffer, sodann im stark alkalischen und schließlich im stark sauren Milieu untersucht. In allen drei Medien ergaben sich Absorptionskurven mit einem ausgeprägten Maximum bei 282 nm und einer Schulter bei 289 nm. In Boratpuffer sowie im sauren Milieu zeigte sich daneben noch ein Absorptionsmaximum bei 228 bzw. 227 nm. Die untersuchte Fraktion entsprach in allen genannten Eigenschaften reiner 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure.

Die quantitative Auswertung an Hand einer Eichkurve ergab eine Harnkonzentration von 16,4 mg/100ml 2,4-D.

Bei der Vakuumsublimation des sauren Extraktionsrückstandes aus 25 ml Harn schieden sich drei relativ starke gut kristallisierende Fraktionen ab.

Die drei Fraktionen wurden IR-spektrophotometrisch untersucht. Hier zeigte die startnächste die Absorptionskurve reiner 2,4-D, während die beiden anderen geringfügig abweichende IR-Spektren ergaben.

Anschließend wurden die drei KBr-Preßlinge in Boratpuffer gelöst. Bei der UV-spektrophotometrischen Untersuchung entstanden aus allen drei Lösungen Absorptionskurven, die denjenigen von 2,4-D völlig entsprachen.

Von 20 cm des Dünndarms mit Inhalt sowie aus je 60 g Blut und den übrigen Organteilen wurden Extrakte nach Valoy (1946) hergestellt. Bei der papierchromatographischen Untersuchung konnte in allen Extrakten eine im UV-Licht absorbierende Fraktion mit dem R_f -Wert der 2,4-D und den hierfür beschriebenen Absorptionskurven gefunden werden.

Einen Anhaltspunkt für die Anwesenheit von anderen Giftstoffen oder Medikamenten ergab sich nicht.

Fallbeschreibung:

A.) Der Fall von Herbich und Machata (1963)

Ein 46jähriger Landwirt hatte mindestens 13,5 g 2,4-D aufgenommen. Er litt sehr bald unter einem übermäßigen Durstgefühl. Nach 45 Minuten stellte sich ein steifer, stelziger Gang ein, dem 60 Minuten später Erbrechen folgte; dann begann auch bereits die narkotische Wirkung. Nach 90 Minuten befand sich der Mann in einem tief narkotischen Zustand.

Pathologisch -anatomisch fielen Hyperämie und Ödem des Gehirns sowie ein Lungenödem auf.

B.) Der Fall von Geldmacher-v.Mallinckrodt und Lautenbach, (1966)

Eine 33jährige Hausfrau, die noch gegen 7.00 Uhr ihre Arbeit verrichtete, wurde zwischen 9.00 und 10.00 Uhr bewußtlos aufgefunden. Der gegen Mittag verständigte Arzt erschien um 17.00 Uhr und wies die immer noch bewußtlose Frau zur stationären Behandlung ein.

Aufnahmebefund: Bewußtlosigkeit, normale, tiefe Atmung, guter Puls, weite, aber lichtempfindliche Pupillen, normal auslösbare Reflexe, starke Blutungen aus dem Uterus.

Einen Tag später verschlechterte sich der Zustand, es trat Tachykardie auf, die Atmung wurde tiefer. Im Krankenzimmer wurde ein "phenolartiger" Geruch wahrgenommen.

Die Lumbalpunktion ergab einen leicht erhöhten Liquordruck, bei klarem Liquor.

Trotz intensiver Behandlung trat der Tod um 15.15 Uhr unter den Zeichen einer allgemeinen Kreislaufschwäche ein, ohne daß die Frau das Bewußtsein wiedererlangt hatte.

Die Obduktion am darauffolgenden Tag ergab unter anderem hochgradiges Ödem und Blutfülle des Gehirns sowie punktförmige Blutaustritte im Perikard und Kolloidstruma.

Ergebnisse:

In der Tabelle sind die 2,4-D-Konzentrationen in den zwei beschriebenen Fällen angegeben.

Die Angaben erfolgen in mg-%.

	Herbich und Machata (1963)	Geldmacher-v.Mallinck- rodt u.Lautenbach (1966)
Blut	47,7	2,3
Harn	61,7	16,4
Gehirn	6,2	10,0
Leber } Niere }	11,3	11,6
Lunge	-	8,8
Herz	-	6,3

Die Blut- und Urinwerte der 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure-Konzentrationen lagen wesentlich niedriger als in dem akuten Vergiftungsfall von Herbich und Machata (1963)

Bei der chemisch-toxikologischen Untersuchung der Körperflüssigkeiten und Organe wurden die unveränderten Wirkstoffe, daneben aber auch diesen verwandte Verbindungen gefunden, bei denen es sich um Metaboliten handeln kann.

Während nach Williams (1959) Phenoxyessigsäure auch in der Pflanze stabil sein soll, haben neuere Untersuchungen (Zusammenstellung bei Faulkner und Woodcock, 1964) ergeben, daß Umwandlungen durchaus möglich sind.

Nachfolgend erscheint eine übersichtliche Zusammenstellung der Blut- und Urinspiegel von 2,4-D, welche im vorliegenden Bericht über zwei tödliche Vergiftungen gefunden wurden.

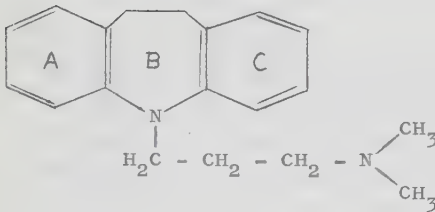
2,4 - D	toxisch	letal
Blutspiegel (mg/100ml)	-	2,3 ^a - 47,4 ^b
Urinspiegel (mg/100ml)	-	16,4 ^a - 61,7 ^b

^a Geldmacher-v.Mallinckrodt und Lautenbach (1966)

^b Herbich und Machata (1963)

VII.) I M I P R A M I N

(Bauditz und Bartelheimer, 1970)



Imipramin
N-(3'-Dimethylamino-
propyl)-imino-dibenzyl

Pharmakologische Wirkung:

Das Psychopharmakon Imipramin (Tofranil^R) ist dem Phenothiazin chemisch verwandt und gehört in die Iminodibenzyl-bzw. Dibenzazepin-Gruppe.

Toxische Dosen des Imipramins wirken auf das autonome Nervensystem mit einer Zunahme des Sympathikotonus, wobei es immer zur Tachykardie kommt.

Die Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem sind Koma und Krampfneigung.

Imipramin und dessen Derivate haben eine starke Bindung im Gewebe. Aus diesem Grunde bleiben die Serumspiegel relativ niedrig (Dingell und Mitarb., 1964).

Im folgenden Bericht wird eine Imipramin-Vergiftung bei einem 3 1/4-jährigen Kind, welches erfolgreich durch Hämolysen behandelt werden konnte, beschrieben.

Untersuchungsmethode:

Der Imipramin-Serumspiegel wurde nach der Methylorange-Methode bestimmt.

Fallbeschreibung:

Es lag eine schwere Intoxikation eines 3 1/4jährigen Kindes vor, das 1,2 g Imipramin aufgenommen hatte, bei einem Körpergewicht von 14,2 kg.

Die Einnahme von 50 Dragées Tofranil^R (1250 mg Imipramin, entsprechend 89,3 mg/kg Körpergewicht) erfolgte innerhalb einer Stunde und wurde unmittelbar danach von der Mutter entdeckt. Beim Hausarzt erbrach das Kind wenige Tablettenreste. Eine Magenspülung mit Aktivkohle, die in der Kinderklinik vorgenommen wurde, förderte keine weiteren Tablettenreste.

Zwei Stunden nach der Einnahme und einer vorausgegangenen somnolenten Phase, wurde der Junge bewußtlos.

Die Pupillen waren weit und reagierten schwach auf Licht.

Die Corneal- und Fluchtreflexe waren vorhanden.

Vorsichtige Berührungen führten zu blitzartigen Krampfkloni der Extremitäten.

Die Pulsfrequenz bewegte sich zwischen 100 - 180/Minute.

Herzrhythmusstörungen traten nicht auf.

Die Hämodialyse wurde neun Stunden nach Tabletteneinnahme begonnen. Etwa vier Stunden nach Dialysebeginn, also 13 Stunden nach der Einnahme, klarte das Bewußtsein auf.

Zur Vermeidung eines Rückfalles in den toxischen Zustand durch Nachresorption wurde die Dialyse sechs weitere Stunden fortgesetzt.

24 Stunden nach der Einnahme waren bei weiterhin klarem Bewußtsein allerdings die Pupillen noch weit und reagierten schwach auf Licht.

Nach 18 Tagen erfolgte die Entlassung aus dem Krankenhaus.

Ergebnisse:

Der Imipraminspiegel im Serum betrug vor der Dialyse 0,11 mg/100ml und nach 10 Stunden Dialyse 0,08 mg/100 ml, wobei in den beiden Dialysatbädern von je 100 Litern jeweils nach 5 Stunden das Tofranil^R wahrscheinlich wegen des großen Verdünnungsraumes nicht nachgewiesen werden konnte.

Vor der Dialyse wurden im Urin 21,5 mg Imipramin ausgeschieden (es fehlt die Angabe des Zeitraumes), während der Dialyse einschließlich weiterer 4 Stunden 14,8 mg.

Die Serumkonzentration war am nächsten Tag auf 0,06 mg/100ml abgesunken.

Die bevorzugte Bindung des Imipramins in den Organen Gehirn, Lunge, Herz, Milz und Nieren erklärt den niedrigen Plasmaspiegel (Dingell und Mitarb., 1964).

Für den Serumspiegel ergibt sich folgender toxischer Wert:

Imipramin	therapeutisch	toxisch	letal
Serumspiegel (mg/100ml)	-	0,11	-

VIII.) K A L I U M P E R M A N G A N A T (KMnO_4)

(Grusz-Harday, 1967)

Über die Wirkungsweise:

Man findet das Mangan als Spurenelement in pflanzlichen, tierischen und menschlichen Organismen. Die Toxizität ist gering. Chronische Vergiftungen können in Bergwerken und Manganbetrieben vorkommen.

Während es viele Veröffentlichungen über gewerbliche Manganvergiftungen gibt, sind sie nur spärlich bei akuten Vergiftungen vorhanden.

Unter den Manganverbindungen wirkt Kaliumpermanganat am meisten toxisch.

Lewin (1962) und Fühner (1951) beschreiben Selbstmordfälle mit Kaliumpermanganat. Die Angabe über die tödliche Dosis schwankt zwischen 5-20 g.

Nach Sollmann (1957) wird das oral aufgenommene Mangan im Kot als Sulfid ausgeschieden, nur in geringer Menge resorbiert und in Leber, Galle und Nieren gefunden.

Nach Gonzales und Mitarbeitern (1954) wird bei Kaliumpermanganatvergiftung der Mangangehalt des Blutes, der Leber und der Nieren erhöht.

Im Folgenden wird der Mangangehalt bei einer akuten tödlichen Vergiftung eines Kindes mit Kaliumpermanganat untersucht.

Untersuchungsmethode :

Die quantitativ-chemischen Untersuchungen an den Leichenteilen waren nach der Veraschung bzw. Zerstörung des organischen Materials durch eine spektrophotometrische Messung durchgeführt worden.

Fallbeschreibung:

Am Abend trank ein dreijähriger Knabe aus einem achtlos stehengelassenem Glas eine größere Menge Kaliumpermanganat. Er klagte daraufhin über Schmerzen und wurde unverzüglich ins Krankenhaus gebracht.

Drei Tage später starb das Kind, trotz ärztlicher Behandlung.

Ergebnisse:

Die folgende Tabelle gibt den Mangangehalt der Leichenorgane in mg/100 ml bzw. mg/100 g an.

	Mn	KMnO ₄
Darm	15,70	45,20
Leber	3,70	10,66
Niere	1,01	2,90
Gehirn	1,03	2,97
Blut	< 0,025	< 0,07
Harn	< 0,020	< 0,06

Harn und Blut enthielten trotz der Vergiftung nur sehr wenig Mangan.

Als der Patient drei Tage nach der Vergiftung starb, entsprach der Mangangehalt dem Normalwert.

Die zu kleine Menge des Untersuchungsmaterials verhinderte eine genaue Feststellung der Werte.

Die insgesamt 20 ml Blut und 50 ml Urin zeigten in 5 bzw. 10 ml Endlösung keine Kaliumpermanganatfarbe.

Der Mangangehalt der Nieren ist 30 bis 50 mal, der des Gehirns 100 mal größer als der physiologische Wert (Hoppe-Seyler und Thierfelder, 1953).

Die festgestellten Blut- und Urinwerte finden sich in der Schlußtabelle unter der Rubrik "physiologisch" bzw. "letal" wieder.

Mangan	physiologisch	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel (mg/100 ml)	<0,025	-	-	≤0,025
Urinspiegel (mg/100 ml)	<0,020	-	-	≤0,020

IX.) K A L I U M T H I O Z Y A N A T (KCNS)

(David und Miketukova, 1967)

Pharmakologische Wirkung:

Die Toxikologie der Thiozyanate wurde vor allem in den USA in den 40er Jahren studiert, nachdem die Thiozyanate bei der Therapie der arteriellen Hypertonie Verwendung fanden. Wegen der geringen therapeutischen Breite der Thiozyanate wurden unter der Therapie zahlreiche toxische Symptome wie Brechreiz, Durchfälle, Dermatitis, Blutbildveränderungen und Purpura - weniger oft Hyperthyreosen - beobachtet (Locket, 1957; Ripka, 1964).

Als wichtigste Symptome einer chronischen Vergiftung wurden psychische Störungen wie Desorientiertheit, Unruhe, Halluzinationen, Aphasie und Delirien sowie komatöse Zustände beschrieben (Barnett und Mitarb., 1951; Danzig und Kringel, 1955).

Nachstehend wird über eine akute perorale Vergiftung mit Kaliumthiozyanat (KCNS) berichtet.

Untersuchungsmethode:

Die Bestimmung von CNS' im Urin erfolgte spektrometrisch als Ferrithiozyanat nach Lawton, Sweeney und Dudley (1943).

Fallbeschreibung:

Am 6. Juni 1966 nahm ein 19-jähriger Mann nach einem persönlichen Konflikt um 10.30 Uhr ungefähr 30 g in Wasser gelöstes KCNS ein, in der Meinung, es handele sich um Cyankali. Erst um 15.00 Uhr begann er sich unwohl zu fühlen und erbrach sich mehrfach.

Nach einem kurzen Schlaf erkannte er seine Umgebung nicht mehr, klagte über Magenbeschwerden und erbrach sich mehrmals. Um 19.30 Uhr erfolgte die Einweisung in das nächste Kranken-

haus. Die psychischen Störungen, die ungefähr vier Stunden nach Einnahme des KCNS begannen, erreichten nach acht Stunden ihr Maximum. Nach einer Magenspülung wurde der Patient in die Universitätsklinik Prag eingeliefert. Gegen 21.45 Uhr begann er erstmalig auf Fragen zu antworten, die Orientierung war aber noch unvollkommen.

Die psychischen Störungen, die an eine hebephrene Schizophrenie erinnerten, waren nach drei Tagen verschwunden. Nach fünftägiger Beobachtung konnte der Patient entlassen werden.

Die klinische Nachuntersuchung nach weiteren vier Monaten zeigte eine orthostatische Eiweißausscheidung im Urin, bei sonst unauffälligem Befund.

Ergebnisse:

Die folgende Tabelle zeigt die CNS'-Ausscheidung im Urin.

Datum	Harnvolumen (ml/24 Std)	Menge des CNS' (g/24 Std)	Menge des CNS' (mg/100ml) (nach eigener Umrechnung)
7.6.	195	0,85 ^a	440
8.6.	600	2,09	350
9.6.	650	3,96	680
10.6.	650	2,84	440
11.6.	650	1,80	280
12.6.	250	0,93 ^a	370

^aHarn kürzer als 24 Stunden gesammelt.

Setzt man voraus, daß die gleichen Verhältnisse bei der Elimination von niedrigen wie von hohen Dosen KCNS gelten, kann man unterstellen, daß die eingenommene Menge bei diesem Patienten ungefähr 25 bis 30 g betrug.

Barker und Mitarbeiter (1941) gaben zunächst einen thera-

peutischen Blutspiegel von 10 - 15 mg/100 ml, später von 8 - 12 mg/100 ml an.

Die Sterblichkeit der bei den chronischen Vergiftungen auftretenden Psychosen erreichte 37% (Domzalski und Mitarb., 1953). Bei diesen Fällen bewegte sich die Blutkonzentration von CNS' zwischen 16 und 39 mg/100 ml (Barnett und Mitarb., 1951; Christensen und Williams, 1962; Del Solar und Mitarb., 1945; Domzalski und Mitarb., 1953; Garvin, 1939; Kessler und Hines, 1948; Russel und Stahl, 1942; Solomon und Mitarb., 1943).

Die Biotransformation verläuft sehr langsam, der größte Teil wird durch die Nieren ausgeschieden. Bei einmaliger Verabreichung von 1,5 g KCNS wurden im Urin 96 - 97%, bei chronischer Anwendung aber nur 75 - 80% der verabfolgten Menge gefunden (Moister und Freis, 1949).

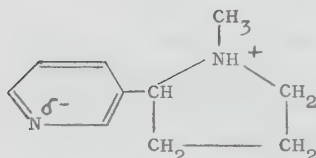
In den ersten Tagen einer akuten Vergiftung ist die Ausscheidung am größten (Lazarev, 1954).

Die Blutwerte für die Schlußtabelle sind aus der oben genannten Literatur entnommen, da die Autoren David und Miketukova (1967) nur Harnuntersuchungen vorgenommen haben.

Thiozyanat (CNS')	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel (mg/100 ml)	8 - 12	-	16 - 39
Urinspiegel (mg/100 ml)	-	280 - 680	-

X.) N I K O T I N ("95 - 98%")

(Tiess und Nagel, 1966)



Nikotin

1-Methyl-2-(pyridyl-3')-
pyrrolidin

Toxikologische Wirkung:

Nikotin gilt als rasch und zuverlässig wirkendes Gift. Die tödliche Dosis wird bei Erwachsenen mit 20 bis 100 mg angegeben, jedoch sind weit höhere Dosen überlebt worden (Schmidt, 1930).

Die Wirkung der Base ist abhängig von der Konfiguration und der Konzentration. Das natürlich vorkommende L-Nikotin (im Tabak als Salz) soll das D-Nikotin, welches in synthetischen Produkten zusammen mit der L-Form vorliegt (Racemat), um das zwei- bis dreifache in seiner Toxizität übertreffen.

Während das Alkaloid in verdünnten Lösungen, wie auch seine Salze, vorwiegend nach Resorption wirksam werden dürften, kann die reine Nikotinbase tödliche Verletzungen hervorrufen.

Aus Literaturberichten läßt sich entnehmen, daß das Nikotin durchweg in Form verdünnter, wäßriger Lösungen aufgenommen wurde, wobei es sich um Tabakextrakte oder um Schädlingsbekämpfungsmittel mit 4 - 40% Nikotingehalt handelte.

Es wird nachstehend über eine akute tödliche Vergiftung mit dem Pflanzenschutzmittel "Nikotin 95 - 98%" berichtet.

Ausführlicher werden Nachuntersuchungen und Bestimmungen von Nikotin an gelagerten, chemisch unkonservierten und formalinfixierten Organproben beschrieben.

Untersuchungsmethode:

Die qualitativen chemischen und UV-spektrophotometrischen Nikotinnachweise verliefen an allen Proben "positiv".

Querschnittsuntersuchungen an Organproben auf weitere, häufig zu Suiciden verwendete Gifte und Arzneimittelngruppen erbrachten keine Anhaltspunkte für das Vorliegen derselben.

Die quantitativen Bestimmungen des Nikotins sind UV-spektrophotometrisch in Anlehnung an das von Maehly und Bonnichsen (1963) erprobte Verfahren durch Messung der Extinktion der phosphorsauren Lösungen bei 230, 259 und 290 nm und Berechnung von E nach der von ihnen angegebenen Formel:

$$E = E_{259} - \frac{E_{230}}{2} + \frac{E_{290}}{2} \quad \text{durchgeführt worden. Die Ergeb-}$$

nisse wurden Eichkurven entnommen.

Außer dem Magen-Darminhalt wurden die übrigen Proben ausschließlich destillativ aufgearbeitet.

Zu diesem Zweck wurden salzsaure wäßrige Aufschlammungen eingewogener Mengen Organbrei, Blut, Darminhalt und dergleichen mit NaCl und - unmittelbar vor Destillationsbeginn mit festem KOH versetzt. Nötigenfalls sind schaumhemmende Mittel hinzugefügt worden.

In den kalibrierten Vorlagen befand sich verdünnte Phosphorsäure. Die zur quantitativen Eliminierung des Nikotins zu destillierende Menge ist durch Untersuchung von Nachdestillaten, Destillationsrückständen wie auch durch Testuntersuchungen mit Nikotinzusatz ermittelt worden.

Die gewonnenen Lösungen wurden jeweils so weit verdünnt, daß das Extinktionsmaximum im günstigsten Meßbereich ($E \leq 1,5$) lag.

Die Phosphorsäurekonzentration der Meß- und Leerwertlösungen war 0,6 n.

Fallbeschreibung:

Ein 55jähriger Mann wurde in seiner Wohnung gegen 7.00 Uhr tot in seinem Bett aufgefunden. Auf dem Nachttisch befand sich unter anderem ein etwa zu $\frac{1}{3}$ mit rot-brauner Flüssigkeit gefülltes Glas und eine rostige Blechdose.

Es wurde Selbstmord angenommen, die Obduktion fand 63 Stunden nach dem ärztlicherseits geschätzten Todeseintritt (gegen 23 Uhr des vorigen Tages) statt.

Bei der Obduktion fielen stärkste Verätzungen im Bereich vom Mund bis zum Magen auf.

Nikotinspezifische pathomorphologische Veränderungen an den Organen konnten pathologisch und histologisch nicht nachgewiesen werden.

Ergebnisse:

Die nachfolgende Tabelle zeigt die ermittelten Nikotinkonzentrationen in mg/100 ml bzw. mg/100 g.

Untersuchungsmaterial	Nikotinkonzentration (Mittelwerte)
Oberschenkelvenenblut	^a 0,4
Herzblut	10,0
Urin	Spuren
Milz	91
Herz	29
Leber	6,2
Niere	4,5
Gehirn	1,1
Dickdarminhalt	32
Mageninhalt (mg/ml)	66

^a Einzelwert

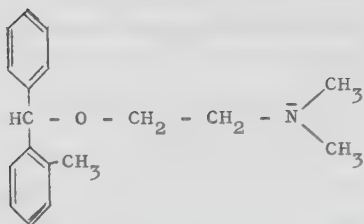
Die Nachuntersuchungen der Organproben, die ein Jahr kühl und dunkel gelagert wurden, ergaben, daß sich die Nikotinkonzentrationen in biologischen Materialien unterschiedlichster Zusammensetzung kaum merklich verändert haben.

Für die Schlußtabelle ergeben sich folgende letale Blut- und Urinwerte:

Nikotin	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel (mg/100ml)			
Herzblut	-	-	10
Venenblut	-	-	0,4
Urinspiegel	-	-	Spuren

XI.) O R P H E N A D R I N

(Bösche und Mallach, 1969)



Orphenadrin
 β-dimethylaminoäthyl-
 2-methylbenzhydryl-
 äther

Pharmakologische Wirkung:

Orphenadrin ist nach Wandrey und Leutner (1967) ein schwaches Stimulans, das antriebssteigernde, zentral aktivierende Wirkungen durch Normalisierung bestimmter Zwischenhirnsysteme besitzt.

Es wirkt auf extrapyramidale motorische Zentren und beseitigt hypokinetisch - rigide Symptome des Parkinsonismus.

Orphenadrin wirkt dem reserpindämpfenden Effekt auf das Atemzentrum entgegen. Außerdem weist es anticholinergische Eigenschaften auf. Hohe Dosen führen zu Erregungszuständen und klonischen Krämpfen.

Orphenadrin wird zur Behandlung des Parkinson-Syndroms, altersbedingter psychomotorischer Antriebsstörungen des Ménière-Syndroms, postkommotioneller Beschwerden, leichter zentral bedingter psychischer Störungen und des Singultus empfohlen.

Nachstehend wird über eine tödliche Orphenadrin-Vergiftung bei einem zweijährigen Jungen berichtet und diese vier weiteren Vergiftungsfällen aus der Literatur gegenübergestellt.

Untersuchungsmethoden:

A.) Fall von Bösche und Mallach (1969)

Zum qualitativen Nachweis organischer Arzneisubstanzen wurden zunächst 5 g Mageninhalt bei weinsaurer und bei sodaalkalischer Reaktion mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherextrakte nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingedampft. Bei den nachfolgenden dünn-schichtchromatographischen Untersuchungen ließ sich lediglich im alkalischen Extrakttrückstand eine mit Dragendorffs Reagenz orangerot gefärbte Substanz nachweisen, die in Chloroform-Äther-Methanol=7+3+3 einen R_f -Wert von 0,33-0,55 und in Methanol-25% Ammoniak=99+1 einen R_f -Wert von 0,47 aufwies. Unverändertes Orphenadrin zeigte die gleichen Eigenschaften.

Für die quantitative Bestimmung von Orphenadrin in den asservierten Organteilen wurde zunächst die von Bäumler und Im Obersteg (1965) angegebene Methode herangezogen.

Orphenadrin besitzt in 0,1 n H_2SO_4 Absorptionsmaxima bei 266 und bei 260 nm; die spezifische Extinktion $E_{1\%}^{1cm}$ beträgt jedoch nur 25,6 (Sunshine und Gerber, 1963).

Diese direkte UV-spektrophotometrische Bestimmung ist für toxikologische Untersuchungen zu unempfindlich.

Wallace, Biggs und Dahl (1966) überführten daher Benzhydryl-äther-Derivate wie Diphenhydramin durch Oxidation mit Dichromat in schwefelsaurer Lösung in die entsprechenden Benzophenon-Verbindungen, die eine ausgeprägte UV-Absorption aufweisen.

Orphenadrin wurde von den Autoren nicht untersucht. Es war daher zu prüfen, ob auch dieses Benzhydryl-äther-Derivat nach der angegebenen Methode bestimmbar ist.

Oxidationsversuche

Hierfür wurden 0,5, 1 und 2 mg Orphenadrin jeweils in 10 ml 1 n H_2SO_4 gelöst und in einem 1 l-Rundkolben mit 10 ml einer

Lösung von 0,1 n Kaliumdichromat in 10 n H_2SO_4 versetzt. Der Kolben wurde mit Wasserdampfaufsatz und angeschlossenen Liebig-Kühler versehen. Durch Einleiten von Wasserdampf wurden jeweils 50 ml Wasser bei einer Destillationsgeschwindigkeit von ca 5 ml/min aufgefangen. Die Destillate wurden in einem selbstregistrierendem Spektralphotometer in Quarzküvetten gegen einen Leerwert untersucht.

Es wurden Absorptionskurven mit einem ausgeprägten Maximum bei 257 nm und bei 226 nm registriert.

Das Oxidationsprodukt zeigte bei 257 nm die spezifische Extinktion $E_{1\%}^{1cm} = 530$ (bezogen auf die freie Orphenadrinbase).

Die quantitative Bestimmung von Orphenadrin erfolgte in dem vorhandenen Organmaterial in Anlehnung an die von Wallace, Biggs und Dahl (1966) gegebene Vorschrift.

Bei diesen Versuchen wurde ein Ausbeuteverlust von 15% gegenüber der direkten oxidierenden Wasserdampf-Destillation von Orphenadrin-Lösung festgestellt.

B.) Fall 1 (Curry, 1962)

Die Untersuchungsmethode ist nicht angegeben.

C.) Fall 2 (Curry und Fox, 1964)

Diese Autoren modifizierten die Extraktion nach Valov (1946), indem das mit Polywolframsäure enteiweißte Organmaterial nach Filtration bei ammoniakalischer Reaktion ausgeäthert wurde. Die Wirkstoffspiegel wurden in den Extraktionsrückständen durch Fleckenvergleiche mittels Papierchromatographie bestimmt.

Diese und die folgende Methode nach Im Obersteg und Bäumler (1964/1965) erlauben allerdings nur eine grob quantitative Erfassung.

D.) Fall-3 (Im Obersteg und Bäumler, 1964/1965)

Diese Autoren bestimmten die Substanzmenge nach Extraktion aus alkalischem Milieu und dünnstschichtchromatographischer Trennung durch direkte UV-Absorptionsmessung.

E.) Fall-4 (Kimber, 1965)

Angaben über die Untersuchungsmethode liegen nicht vor.

Fallbeschreibungen:

Fall-1 (Curry, 1962)

Eine 34jährige Frau starb 5 1/2 Stunden nach Einnahme einer nicht bekannten Menge Orphenadrin.

Fall-2 (Curry und Fox, 1964)

Eine 41jährige Frau starb 90 Minuten nach Einnahme von etwa 4,5 g Orphenadrin-HCl (Disipal^R)

Fall-3 (Im Obersteg und Bäumler, 1964/1965)

Nach Einnahme einer erheblichen Menge an Phasein^R-forte Tabletten starb eine 28jährige Frau zwei Stunden später.

Fall-4 (Kimber, 1965)

Eine 22jährige Frau starb innerhalb von vier Stunden nach Einnahme von 1,6 g Orphenadrin-HCl (Disipal^R).

Ergebnisse:

Die nachfolgende Tabelle gibt die Orphenadrin-Konzentrationen an, die im Fall von Bösche und Mallach (1969) sowie in den anderen beschriebenen Fällen gefunden wurden.

Wegen der geringen Urin- und Blutmenge sind in Fall 5 (Bösche und Mallach, 1969) keine Werte in diesen Proben angegeben, sondern nur in Organen und Mageninhalt.

Substrat	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4	Fall 5
Mageninhalt(mg)	950	715	600	163	4,5
Blut (mg-%)	< 0,04	0,375	4-8	0,5	-
Gehirn (mg-%)	-	-	-	-	1,0
Leber (mg-%)	5	4	5-8	2,5	14,5
Lunge (mg-%)	-	-	-	-	6,3
Muskulatur (mg-%)	-	-	-	-	2,0
Urin (mg/60ml)	-	-	2-5	-	-

Eine übersichtliche Zusammenfassung der im vorliegenden Bericht diskutierten Werte ergibt die nachfolgende Tabelle.

Orphenadrin	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel (mg/100ml)	-	-	0,375 ^a 4-8 ^b 0,5 ^c
Urinspiegel (mg/100ml)	-	-	3,3-8,3 ^b

^a Fall 2 (Curry und Fox, 1964)

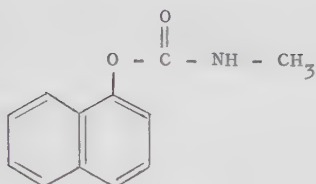
^b Fall 3 (Im Obersteg und Bäumler, 1964/1965)

Beim Urinspiegel erfolgte eigene Umrechnung von mg/60ml auf mg/100ml.

^c Fall 4 (Kimber, 1965)

XII.) S E V I N

(Faragó, 1969)



Sevin

1-Naphtyl-N-methyl-
karbamat

Toxikologische Wirkung:

Die zum Karbamattyp gehörenden Pestizide sind verhältnismäßig neue Wirkstoffe im chemischen Pflanzenschutz.

Sie werden zur Vernichtung von DDT-resistenten Insekten, Blattläusen und Milben verwendet.

Sie sind für die Warmblüter mäßig toxisch, zersetzen sich im Organismus rasch, kumulieren nicht und sind nicht persistent. Sie sind vorübergehend cholinesterasehemmend, im Gegensatz zu den Phosphorsäureestern.

Während die Karbamate durch die Adsorption an der Enzymoberfläche ihre Wirkung ausüben, vernichten die Phosphorsäureester, durch ihre Verbindung mit dem Esterbindungszentrum der Cholinesterase, dieses Zentrum (Fukuto, 1957)

Im Folgenden wird über eine tödliche Sevinvergiftung berichtet.

Untersuchungsmethode:

Die Extraktion aus dem Blut wurde durch die von Curry und Fox (1964) beschriebene, nach Natriumwolframat-Entproteinisierung erfolgte Äther-Extraktion durchgeführt mit gewisser Modifikation:

5-10 ml Blut wird mit 1 ml 10%iger NaOH, 30,5 ml Wasser und 10 ml 10%igem Natriumwolframat vermischt, dann wird 3,5 ml 10%ige H_2SO_4 hinzugegeben. Der Kolben wird durchgeschüttelt, für 10 Minuten in ein heißes Wasserbad gelegt

und noch warm durch feuchtes Filterpapier filtriert. Die abgekühlte proteinfreie Lösung wird direkt mit Äther extrahiert.

Der informative Nachweis von karbamathaltigen Verbindungen wird durch die von Moss und Jackson (1961) veröffentlichte Furfurolmethode geführt.

Die quantitative Bestimmung wurde aus den gewonnenen Extrakten wie folgt durchgeführt:

Der Extraktückstand wurde von Faragó (1969) in 5 ml Methanol gelöst. Der entsprechende aliquote Anteil dieser Stammlösung (0,05-0,2 ml) - das informative, semiquantitative Ergebnis der schichtchromatographischen Voruntersuchung berücksichtigend - wurde in einem 10 ml Meßkolben zugemessen.

Dann wurde 0,5 ml Sulfanilsäurelösung (0,5 g Sulfanilsäure in 90 ml destilliertem Wasser gelöst + 10 ml 20%ige HCl) und 0,5 ml 1%ige NaNO_2 -Lösung, dann nach einer Wartezeit von 5 Minuten 0,5 ml 25%ige NaOH -Lösung hinzugeben. Nach energischem Durchschütteln wurde der Kolben auf 10 ml mit destilliertem Wasser aufgefüllt und die Lichtabsorption der Lösung nach 10 Minuten bei 550 nm Wellenlänge mit einem Spektrophotometer gemessen.

Die Aufnahme der Eichkurve erfolgt mit Hilfe bekannter Sevinmengen. Der Autor fügt eine Eichkurve an.

Fallbeschreibung:

Ein 39-jähriger Mann trank gegen 17.00 Uhr in alkoholisiertem Zustand etwa 1/2 Liter von der zur Kartoffelberieselung vorbereiteten "Sevin-80" - Lösung.

Als seine Frau dies bemerkte, verständigte sie sofort das Krankenhaus, in welches der Patient gegen 18.00 Uhr eingeliefert wurde.

Bei der Aufnahme war der Patient noch ansprechbar, sein Zustand verschlechterte sich aber zusehends. Die Behandlung bestand in Magenspülung, Verabreichung von kreislaufför-

dernder Mittel, halbstündiger Atropingabe von 1-2 mg intramuskulär bzw. intravenös. Nach Gabe einer Ampulle PAM (250 mg) verschlechterte sich der Zustand weiter, ein schon begonnenes Lungenödem progredierte und um 23.00 Uhr (6 Stunden nach der Einnahme) starb der Patient.

Ergebnisse:

Die Tabelle gibt die in den verschiedenen Organen gefundenen Sevinmengen an.

Untersuchte Organe	Sevin (mg/100 ml)
Magenspülwasser	244,6
Magen und Inhalt	14,8
Darm und Inhalt	17,6
Blut	1,4
Leber	2,9
Niere	2,5
Harn	3,1

Die Tabelle zeigt, daß die Sevinabsorption rasch war, sogar die Ausscheidung hatte begonnen, was durch die hohe Sevin-konzentration der Niere und des Harns bestätigt wird.

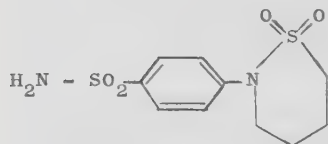
Die Verbindung zeigt innerhalb des Organismus rasche Zersetzung, was sich durch die Metabolitflecke im Chromatogramm (im Magen einer, im Darm drei, in der Leber und Niere vier, im Harn sogar fünf) zeigt.

Es folgt eine übersichtliche Darstellung der letalen Sevin-konzentrationen in Blut und Urin.

Sevin	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel $\left[\frac{\text{mg}}{100\text{ml}} \right]$	-	-	1,4
Urinspiegel $\left[\frac{\text{mg}}{100\text{ml}} \right]$	-	-	3,1

XIII.) S U L T I A M U M

(Ahrend,Nagy und Tiess,1969)



2- (4-Sulfamoyl-phenyl)-
tetrahydro-2H-1,2-
thiazin-1,1-dioxid

Pharmakologische Wirkung:

Das 1959 als Antikonvulsivum eingeführte Ospolot^R soll hervorragende therapeutische Eigenschaften besitzen, aber auch relativ häufig Nebenwirkungen zeigen.

(Engelmeyer (1960),Laubenthal und Raffauf (1963),Bente (1961),Garland und Sumner (1964),Wirth (1960), "Ospolot"-Firmenschrift Bayer AG, Leverkusen).

Es wird die tödliche Vergiftung einer 24jährigen Epileptikerin mit Sultiamum (= Ospolot^R) beschrieben.

Untersuchungsmethode:

Es wurde ein neues Analyseverfahren erarbeitet, da in der Literatur bisher keine speziellen Verfahrensweisen zur Sultiamumanalytik gefunden wurden.

Definierte Mengen chemisch unveränderter Proben von Körperflüssigkeiten mit pH-Werten ≤ 9 werden etwa 1+1 mit Wasser verdünnt und dreimal mit der jeweils fünffachen Menge Äther ausgeschüttelt.

Ausgewogene Proben von Organen und festen Teilen des Magen-Darmtraktes werden zerkleinert, mit Sand zerrieben bzw. homogenisiert und nach Verdünnung mit Wasser in gleicher Weise extrahiert.

Analog erfolgt die Isolierung des Sultiamum aus frischen

und gelagerten formaldehydhaltigen Gewebeasservaten. Die organischen Phasen werden abgetrennt, vereinigt und im Vakuum eingeeengt. Aliquote Teile der in wenig Äthanol aufgenommenen Abdampfrückstände werden mittels Dünnschichtchromatographie und UV-Spektrographie untersucht. Die oxidativen Stoffwechselprodukte des Sultiamum sind nicht erfaßt worden.

Fallbeschreibung:

Eine 24jährige Epileptikerin, seit Jahren unter ärztlicher Kontrolle, zuletzt ambulant mit Sultiamum behandelt, wurde bewußtlos, unter dem Verdacht einer Intoxikation, in die Klinik eingeliefert. Sie verstarb trotz intensiver Entgiftungstherapie am darauffolgenden Tag.

Die am vierten Tag post mortem durchgeführte Leichenöffnung, sowie die feingewebliche Untersuchung ließ keine spezifische Schädigung erkennen.

Ergebnisse:

Die folgende Tabelle gibt die ermittelten Sultiamum-Konzentrationen wieder, die an den Leichenmaterialien gewonnen wurden.

Untersuchtes Material	Sultiamum (ppm-Mittelwerte)
Mageninhalt	340
Herzblut	330
Urin	250 ^a
Leber/blutige Flüssigkeit ^b	330
Niere	400
Niere/blutige Flüssigkeit ^b	330
Gehirn/blutige Flüssigkeit ^b	160

^a Einzelbestimmung

^b Angesammelte Flüssigkeit in den Organbehältnissen

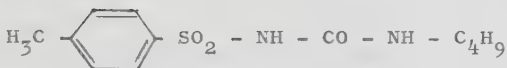
Gemäß Kontrolluntersuchungen stellen die Sultiamum-Konzentrationen bei den Organen mindestens 70% ,bei den Flüssigkeiten -in Abhängigkeit von ihrer chemischen Zusammensetzung- 80-90% des tatsächlichen Wirkstoffgehaltes dar. Unter der Annahme, daß die Konzentration in allen Körperflüssigkeiten und Geweben bei 300-400 ppm lag, ergibt sich die im Körper zur Zeit des Todes vorhandene Sultiamum-Menge von ungefähr 20 g, das entspricht einem Wirkstoffgehalt von etwa 100 Tabletten Ospolot^R zu je 0,2 g.

Die Ergebnisse der Blut- und Urinuntersuchungen bei der vorliegenden Vergiftung sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Sultiamum	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel (mg/100ml)	-	-	33
Urinspiegel (mg/100ml)	-	-	25

XIV.) T O L B U T A M I D

(Pribilla, 1968)



Tolbutamid
N-4-Methylbenzoi-
sulfonyl-N-
butylharnstoff

Pharmakologische Wirkung:

Das Tolbutamid, das unter anderem auch unter dem Namen Rastinon^R in den Handel kommt, ist ein Antidiabetikum, das zur Behandlung des Altersdiabetes verwendet wird.

Im vorliegenden Fall wird eine letale Vergiftung einer 20jährigen Nichtdiabetikerin beschrieben.

Untersuchungsmethode:

Der Nachweis des Tolbutamid erfolgte im Blut und im Harn nach der Methode von Spingler (1957).

Nach Extraktion aus dem biologischen Substrat wird die Substanz mit Amylacetat extrahiert und bei 150°C in Cyclopentylamin umgewandelt. Dieses Umwandlungsprodukt wird mit Dinitrofluorbenzol als gelbgefärbtes Dinitranilinderivat nachgewiesen.

Zur sicheren Identifizierung der nachgewiesenen Substanz wurde der Harn zunächst bicarbonatalkalisch mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt ergab keine brauchbaren Reaktionen. Nach Ansäuern der so behandelten Harnprobe wurde erneut mit Äther extrahiert. Es wurde hierbei ein weißer, kristalliner Rückstand gewonnen, der nach Reinigung durch Mikrosublimation einen Schmelzpunkt von 185°C aufwies.

Das Infrarotspektrogramm zeigte eine vollständige Übereinstimmung mit der entsprechenden Tolbutamidsäure.

Fallbeschreibung:

Eine 20 Jahre alte Frau, die zu depressiven Verstimmungen neigte, nahm in den Abendstunden 100 Tabletten zu 0,5 g = 50 g Rastinon^R, welche sie ihrer zuckerkranken Großmutter entwendet hatte. In der Nacht soll sie mehrfach erbrochen haben und sehr unruhig gewesen sein.

Da das Mädchen schon früher einen Suicidversuch gemacht hatte, wurde ihrem Verhalten keine Bedeutung beigemessen. Am anderen Morgen war die Patientin sehr unruhig und krampfte.

Um 13.00 Uhr, ca 18 Stunden nach der Einnahme, stellte der hinzugezogene Arzt den Tod fest.

Eine Obduktion erfolgte 48 Stunden später. Auffallend war die Blässe des Gesichtes und des Lippenrotes.

Die Bestimmung des Blutzuckers ergab den stark erniedrigten Wert von 18 mg-%. Der Insulinnachweis gelang nicht.

Ergebnisse:

Die Tabelle zeigt folgende nachgewiesene Substanzmengen:

Organ	Tolbutamid (mg-%) (Rastinon ^R)
Magen (400 ml)	20,0
Dünndarm	80,5
Leber (1530 g)	93,0
Muskel (20 kg)	11,0
Niere (250 g)	107,3
Harn (100 ml)	351,0
Blut (4000 ml)	64,0

Die Tabelle zeigt die an den isolierten Organen vorgenommenen quantitativen Mengen, die an den Stas-Otto-Rückständen mittels der Spinglerschen Farbreaktion bestimmt wurden.

Im Vergleich zu den Modellversuchen konnte gezeigt werden, daß beim Stas-Otto-Verfahren nur eine Ausbeute von im Durchschnitt 25% des zugesetzten Rastinon^R zurückgenommen werden konnte, die Ausbeute in Harn und Blut dagegen nach Spingler (1957) praktisch 100% beträgt.

Leber und Niere zeigten die höchsten Organkonzentrationen.

Der Autor weist ausdrücklich darauf hin, daß bei einer Unterscheidung, ob es sich um eine Überdosierung oder um eine echte Intoxikation handelt, dies immer nur im Zusammenhang mit dem klinischen und pathologisch-anatomischen Bild zu sichern sei.

Die im vorliegenden Bericht beschriebenen letalen Blut- und Urinwerte sind in der folgenden Tabelle übersichtlich zusammengestellt.

Tolbutamid (Rastinon ^R)	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel (mg/100ml)	-	-	64
Urinspiegel (mg/100ml)	-	-	351

D.) Zusammenfassung:

Ziel des Literaturstudiums war es, die von Winek (1971) angegebene Tabelle der Blutspiegelwerte zu erweitern. Das geschieht durch die nachfolgende Tabelle, die eine Übersicht über die gefundenen Werte gibt.

Da bei Kindern andere therapeutische, toxische und letale Konzentrationen auftreten als bei Erwachsenen, werden diese getrennt aufgeführt.

Schlusstabelle:

Werte bei Kindern

	Blutspiegel (mg/100 ml)		
Medikament	therapeutisch	toxisch	letal
Imipramin	-	0,11 (Serum)	-
Kaliumperman- ganat (Mn-Gehalt)	-	-	< 0,025

	Urinspiegel (mg/100 ml)		
Medikament	therapeutisch	toxisch	letal
Kaliumperman- ganat (Mn-Gehalt)	-	-	< 0,020

Werte bei Erwachsenen:

	Blutspiegel (mg/100 ml)		
Medikament	therapeutisch	toxisch	letal
Borsäure	-	-	38,1
Bromisoval (Brom)	-	-	10
Carbromal (Bromid)	-	-	13,8 (Serum)
Chinin			
a. Plasma	0,2- 0,9	> 1	-
b. Blut	bis 2,5	0,6-2,1	2,4
c. und Alkohol	-	-	0,66
Chloroquin	-	-	2-10
2,4 - D	-	-	2,3-47,7
Kaliumthiozyanat (CNS'-Gehalt)	8-12	-	16-39
Nikotin	-	-	0,4-10
Orphenadrin	-	-	0,38-8,0
Sevin	-	-	1,4
Sultiamum	-	-	33
Tolbutamid	-	-	64

Werte bei Erwachsenen:

Medikament	Urinspiegel (mg/100 ml)		
	therapeutisch	toxisch	letal
Bromisoval (Brom)	1	-	18
Chinin	-	1,2-12,4	-
2,4 - Dichlor- phenoxyessig- säure	-	-	16,4-61,7
Kaliumthiozya- nat (CNS'-Gehalt)	-	280-680	-
Orphenadrin	-	-	3,3-8,3
Sevin	-	-	3,1
Sultiamum	-	-	25
Tolbutamid	-	-	351

Bei der ständig steigenden Zahl neu entwickelter chemischer Substanzen auf dem Markt ergeben sich, durch den Mißbrauch derselben, immer neue Vergiftungsmöglichkeiten.

Um diese möglichst schnell zu erfassen, sind immer neue, differenzierte Analysenverfahren zu entwickeln.

Die Registrierung und tabellarische Zusammenfassung von Blut- und Urinwerten der in der Literatur beschriebenen Vergiftungsfälle soll dem Kliniker die Differenzierung zwischen therapeutischen, toxischen und letalen Konzentrationen erleichtern bzw. ermöglichen.

Die vorliegende Arbeit bemüht sich, dazu einen Beitrag zu leisten.

E.) Literaturverzeichnis:

AHREND, K.-F., L. NAGY und D. TIESS:

Zur Morphologie und Analytik der Sultiamum-Intoxikation
Arch.Toxikol.25, (1969)

ALGERI, E. J., und J. T. WALKER:

Paper chromatography for identification of the common
barbiturates
Amer.J.clin.Path.22, 37 (1952)

BÄUMLER, J., und J. IM OBERSTEG:

Tödliche Vergiftungsfälle mit Psychopharmaka
Beiträge gerichtl.Med.23, 44 (1965)

BÄUMLER, J., und M. LÜDIN:

Tödliche suicidale Vergiftungen mit Chloroquin
Arch.Toxikol.20, 96 (1963)

BARKER, M. H., H. A. LINDBERG und M. H. WALD:

Further experiences with thiocyanates. Clinical and experi-
mental observations.
J.Amer.med.Ass.117, 1591 (1941)

BARNETT, H. J. M., M. V. JACKSON und W. B. SPAULDING:

Thiocyanate psychosis
J.Amer.med.Ass.147, 1554 (1951)

BAUDITZ, W. und H. K. BARTELHEIMER:

Hämodialysebehandlung bei einem 3 1/4-jährigen Kind mit
Imipramin-Vergiftung
Arch.Toxikol.26, (1970)

BENTE, D.:

Ospolot in der Pharmakotherapie cerebraler Anfallsleiden
Ther.Berichte 33, 155 (1961)

BEYER, K.H.:

Chemisch-toxikologische Untersuchungen im Jahre 1968 in
der Landesanstalt für Lebensmittel-, Arzneimittel- und
gerichtliche Chemie
Pharm.Ztg. 114, 43 (1969)

BÖSCHE, J. und H.MALLACH:

Über anatomische und chemisch-toxikologische Befunde bei
einer tödlichen Vergiftung durch Orphenadrin
Arch.Toxikol. 25, 76 (1969)

ERODIE, B.B., J.E.BAER und L.C.CRAIG:

Metabolic products of the cinchona alkaloids in human
urine
J.biol.Chem. 188, 567 (1951)

CHRISTENSEN, J. und B.J.WILLIAMS:

Phiocyanate psychosis treated by extracorporeal hemo-
dialysis
J.Amer.med.Ass. 181, 340 (1962)

CIRESA, M. und F.GABL:

Erkennung und Behandlung akuter Vergiftungen durch
Pflanzenschutzmittel
Wien: Brüder Hollinek 1961 und 1964

CURRY, A.S.:

Twenty-one uncommon cases of poisoning
Brit.med.J. 1, 687 (1962)

CURRY, A.S. und R.FOX:

Bull.TIAFT.1, No.4 (1964)

DANZIG, L.E. und A.J. KRINGEL:

Use of artificial kidney in the treatment of thiocyanate psychosis

J.Amer.med.Ass.158, 560 (1955)

DAVID, A. und V.MIKETUKOVA:

Akute Kaliumthiocyanat-Vergiftung

Arch.Toxikol.23, 66 (1967)

DEL SOLAR, A., G.DUSSAILLANT, M.BRODSKY und G.RODRIGUEZ:

Fatal poisoning from potassium thiozyanate used in treatment of hypertension: report of a case and review of the literature

Arch.intern.Med.75, 241 (1945)

DINGELL, J.V., F.SULSER und J.R.GILETTE:

Species differences in the metabolism of imipramine and desmethylimipramin (DMI)

J.Pharmacol.143, 14 (1964)

DOMZALSKI, C.A., L.C.KOLB, und E.A.HINES:

Delirious reactions secondary to thiocyanate therapy of hypertension

Proc.Mayo Clin.28, 272 (1953)

DREISSBACH, R.H.:

Antagonists for fatal and non-fatal doses of quinine intravenously in depressed circulatory states and hyperthermia

J.Pharmacol.exp.Ther.95, 347 (1949)

EISALO, A.:

Effects of Finnish sauna on circulation

Academic Dissertation

Ann. Med. exp. Fenn. 34, Suppl. No. 4 (1956)

ENGELMEYER, M.-P.:

Über die klinische Erprobung antiepileptischer Medikamen-
te unter besonderer Berücksichtigung des Ospanolot

Dtsch. med. Wschr. 85, 2207 (1960)

FARAGÓ, A.:

Suicidale, tödliche Sevin-Vergiftung

Arch. Toxikol. 24, 309 (1969)

FAULKNER, J. K. und D. WOODCOCK:

Metabolism of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid ("2,4-D")

Aspergillus niger van Tieg. Nature (Lond.) 203, 865 (1964)

FELDSTEIN, M.:

The use of ultraviolet spectra in toxicological analysis

Toxicology, C. P. STEWART und A. STOLMAN (eds.)

New York und London, vol. 1, 494, Academic Press 1960

FISHER, R. S. und H. C. FREIMUTH:

Blood boron levels in human infants

J. invest. Derm. 30, 85 (1958)

FRISIUS, H. und K. H. BEYER:

Klinik, Toxikologie und Therapie einer schweren Chinin-
vergiftung

Arch. Toxikol. 24, 201 (1969)

FÜHNER, H.:

Medizinische Toxikologie

Stuttgart: Georg Thieme

FÜHR, J. und J.KACZMARCZYK:

Das Schicksal injizierten Chinins im menschlichen Organismus

Arzneimittelforsch. 5, 705 (1955)

FUKUTO, T.R.:

The chemistry and action of organic phosphorous insecticides
In: Advances in pest control research, New York, R.L.METCALF,
vol. 1, Interscience 1957

GARLAND, H. und H.SUMNER:

Sulthiame in treatment of epilepsy

Brit.med.J. 1, 474 (1964)

GARVIN, C.F.:

The fatal toxic manifestations of the thiocyanates

J.Amer.med.Ass. 112, 1125 (1939)

GELDMACHER - v.MALLINCKRODT, M. und L.LAUTENBACH:

Zwei tödliche Vergiftungen (Suicid) mit chlorierten
Phenoxyessigsäuren (2,4-D und MCPA)

Arch.Toxikol. 21, 261 (1966)

GOLDMANN, E. und D.BYLES:

Suggested revision of phenol red method for bromide

J.Amer.Water Works Ass. 51, 1051 (1959)

GONZALES, T.A., M.VANCE, M.HELPERN und Ch.J.UMBERGER:

Legal medicine, pathology and toxicology

New York, Appleton-Century-Crofts Inc. 1954

GOODMANN, L.S. und A.GILMAN:

The pharmacological basis of therapeutics

New York, The Maximillian Company, 1105 (1965)

GRÜNE, A.:

Papierchromatographie - Arbeitsmethodik

Dassel: Schleicher und Schüll (1955)

GRUSKA, H., V. BECKER, K.-H. BEYER, J. HÜSTEN, St. KUBICKI
und D. WEISS:

Klinik, Toxikologie und Therapie einer schweren Carbromal-
Vergiftung mit letalem Ausgang

Arch. Toxikol. 26 (1970)

GRUSZ-HARDAY, E.:

Mangangehalt der Leichenorgane eines Kindes bei einer
akuten Vergiftung durch Kaliumpermanganat

Arch. Toxikol. 22, 387 (1967)

HARTMANN, H. und L. ZILA:

Das Schicksal des Chinins im Organismus

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 83, 221 (1918)

HATCHER, E. G. und L. V. WILCOX:

Colorimetric determination of Boron using carmine

Analyt. Chem. 22, 507 (1950)

HAUCK, G.:

Nachweis von Emulgatoren gebräuchlicher Pflanzenschutz-
mittel

Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 49, 253 (1959)

HAUCK, G.:

Nachweis und Bestimmung von bromhaltigen Medikamenten
in Blut, Urin und Gewebe

Arch. Toxikol. 23, 273 (1968)

HAUCK, G. und R. HENN:

Histopathologische und chemisch toxikologische Befunde
bei einer akuten tödlichen Borsäurevergiftung
Arch. Toxikol. 25, 83 (1969)

HERBICH, J. und G. MACHATA:

Vergiftung mit 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure (2,4-D)
Beitr. gerichtl. Med. 22, 133 (1963)

HILDEBRAND, E. M.:

War on weeds
Science 103, 465 (1946)

HOLZ, W. und B. LANGE:

Fortschritte in der chemischen Schädlingsbekämpfung
Oldenburg: Landwirtschaftsverlag Weser-Ems 1962

HOPPE-SEYLER/THIERFELDER:

Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen
Analyse
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer, Bd. 5, 10. Aufl., (1953)

IBE, K.:

Magenspülung bei akuten Schlafmittelvergiftungen
Med. Klin. 61, 1832 (1966)

IFFTSITS-SIMON, C.:

Fatal, suicidal chloroquine poisonings
Arch. Toxikol. 23, 204 (1968)

IM OBERSTEG, J. und J. BÄUMLER:

Über Suicide mit Psychopharmaka
Münch. med. Wschr. 106, 969 (1964)

JATZKEWITZ, H.:

Ein klinisches Verfahren zur Bestimmung von basischen
Suchtmitteln im Harn

Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem.292, 94 (1953)

KESSLER, D.L. und L.E.HINES:

Hazards of thiocyanate therapy in hypertension

J.Amer.Ass.138, 549 (1948)

KIMBER, K.:

Orphenadrine (Disipal) case

Intern.Ass.of Forensic Toxicologists, vol.2, No 3 (1965)

KISSER, W.:

Über den Nachweis und die quantitative Bestimmung bro-
mierter Harnstoffderivate in der Toxikologie

Arch.Toxikol.22, 404 (1967)

KLIMANEK, G.:

Vergiftungen durch Adalin und ihre Beziehungen zur
gerichtsärztlichen Medizin

Inaug.-Diss., Breslau, 1926

KLUG, E. und V.SCHNEIDER:

Tödliche Vergiftung durch Chloroquin

Arch.Toxikol.26, 176 (1970)

KURTH, H.:

Chemische Unkrautbekämpfung

Jena:Gustav Fischer 1960

KUSCHINSKY, G. und H.LÜLLMANN:

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie

Stuttgart:Georg Thieme, 4.Aufl., 263 (1970)

LAIHO, K., M. ISOKOSKI und A. R. ALHA:

Tod in der Sauna nach Einnahme von Chinin und Alkohol
Arch. Toxikol. 21, 352 (1966)

LAUBENTHAL, F. und H. J. RAFFAUF:

Begleit- und Nebenerscheinungen bei Ospolot-Anwendung
Separatum aus "Internationales Kolloquium über das Anti-
konvulsivum Ospolot". Kamp-Lintfort: Staufen-Verlag 1963

LAWTON, A. H., T. R. SWEENEY und H. C. DUDLEY:

J. industr. Hyg. 25, 13 (1943)

Zit. J. TEISINGER, St. SKRAMOVSKY und J. SRBOVA

LAZAREV, N. V.:

Schädliche Stoffe in der Industrie
GChI. Leningrad 1954

LEWIN, L.:

Gifte und Vergiftungen

Ulm (Donau): Karl F. Haug 1962

Zit: Grusz-Harday (1967)

LOCKET, S.:

Clinical toxicology

London: H. Kimpton 1957

MAEHLY, A. C. und R. BONNICHSEN:

46 tödliche Vergiftungsfälle mit Nicotin in Schweden
1956-1963

Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 54, 367 (1963)

MARTH, P. C. und J. W. MITCHELL:

2,4-dichlorphenoxyacetic acid as a differential herbicide
Bot. Gaz. 106, 224 (1944)

Mc INTYRE, A.R. und J.C.BURKE:

Intravenous boric-acid poisoning in man

J.Pharmacol.exp.Ther.60, 112 (1937)

MOISTER, F.C. und E.D.FREIS:

The metabolism of thiocyanate after prolonged administration in man

Amer.J.med.Sci.218, 549 (1949)

MOSS, M.S. und J.V.JACKSON:

A furfural reagent of high specificity for detection of caramates on paper chromatograms

J.Pharm.Pharmacol.13, 361 (1961)

MUNIER, R. und M.MACHEBOEUF:

Bull.Soc.Chim.biol.(Paris) 31, 1144 (1949)

Zit.Jatzkewitz, H.

"Ospolot" - "Ospolot mite", Bayer-Leverkusen, Firmenschrift

D.64-664/14092

PRIBILLA, O.:

Über eine Vergiftung mit Tolbutamid (Rastinon^R) bei einer Nichtdiabetikerin

Arch.Toxikol.23, 153 (1968)

RAUSCHKE, J. und E.BURGER:

Tödliche Vergiftung mit Chinin bei gleichzeitiger Atebrin-einwirkung. Mitteilung quantitativer Analysenwerte

Arch.Toxikol.16, 320 (1957)

RIEBELING, C. und H.BURMEISTER:

Papierchromatographischer Nachweis kleinster Barbitursäuremengen

Klin.Wschr.32, 1057 (1954)

RIPKA, O.:

Therapie der Hypertonie

SZdN. Prag 1964

ROTENBURG, S.:

Effect of feverish condition on the concentration in blood and its secretion in urine

Med.Parazit.(Mosk.)26, (1) Jan./Feb.(1957)

RUSSEL, W.O. und W.C.STAHL:

Fatal poisoning from potassium thiocyanate treatment of hypertension: report of a case and review of the literature

J.Amer.med.Ass.119, 1177 (1942)

SCHMIDT, M.:

Nicotin als Selbstmordmittel

Dtsch.Z.ges.gerichtl.Med.14, 559 (1930)

SEABURY, J.H.:

Toxicity of 2,4-dichlorphenoxyacetic acid for man and dog

Arch.environm.Hlth 7, 202 (1963)

SMITH, W.C., A.J.GOULDIE und J.N.SIVERTSON:

Colorimetric determination of trace quantities of boric acid in biological materials

Analyt.Chem.27, 295 (1955)

SOLLMANN, T.:

Pharmacology, 8.ed., 704

Philadelphia and London: W.B.Saunders Co. 1957

SOLOMON, J., M.GREENBLATT und G.P.COON:

Toxic psychosis and death associated with potassium thiocyanate therapy: report of a case

New.Engl.J.Med.229, 241 (1943)

SPINGLER, H.:

Bestimmung von D 860 im Serum

Klin. Wschr. 35, 533 (1957)

STEWART, C.P. und A. STOLMANN:

Toxicology. Mechanisms and analytical methods

vol. 1, 165, New York: Academic Press 1960

SUNSHINE, I. und S. R. GERBER:

Spectrophotometric analysis of drugs including atlas
of spectra

Springfield (Ill.): Ch. C. Thomas, 76 (1963)

TABBARA, W., J. PROTEAU, R. Le BRETON und L. DEROBERT:

Trois intoxications mortelles par la nivaquine dues à
des tentatives d'avortement criminel

Ann. Méd. lég. 42, 148 (1962)

TEISINGER, J., St. SKRAMOVSKY und J. SRBOVA:

Chemische Methoden zur Untersuchung biologischen Materials
in industrieller Toxikologie

SZdN. Prag 1956

TIESS, D.:

Akute tödliche Vergiftung mit "Nikotin 95/98 %"

Arch. Toxikol. 22, 68 (1966)

VALDES-DAPENA, M. A. und J. B. AREY:

Boric acid poisoning

J. Pediat. 61, 531 (1962)

VALOV, P.:

Rapid qualitative and quantitative determination of
barbiturates from post mortem specimens

Ind. Eng. Chem., Analyt. ed. 18, 456 (1946)

WALLACE, J.E., J.D. BIGGS und E.V. DAHL:

Determination of diphenhydramine and certain related compounds by ultraviolet spectrophotometry

Analyt.Chem. 38, 831 (1966)

WANDREY, D. und V. LEUTNER:

Neuro-Psychopharmaka in Klinik und Praxis

Stuttgart: F.K. Schattauer 1967

Williams, R.T.:

Detoxication mechanism

London: Chapman and Hall 1959

WINEK, C.L.:

A role for the hospital pharmacist in toxicology and drug blood level information

Am.J.Hosp.Pharm. 28, 351 (1971)

WIRTH, W., F. HOFFMEISTER, H. FRIEBEL und S. SOMMER:

Zur Pharmakologie des N-(4'-Sulfamylphenyl)-
-butansultam-(1,4)

Dtsch.med.Wschr. 85, 2195 (1960)

Herrn Prof.Dr.Dr.E.Weinig danke ich für
die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut
und die Übernahme des Koreferates.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof.Dr.Dr.
M.Geldmacher-v.Mallinckrodt für die Über-
lassung des Themas und ihre große Hilfsbe-
reitschaft.

Lebenslauf

Am 27.01.1946 wurde ich als Sohn des Klaus Sommer und seiner Ehefrau Helga, geb. Schirm, in Stade geboren. Die Volksschule besuchte ich von 1952-1957 in Osten, das Gymnasium in Warstade von 1957-1965.

Nach bestandenem Abitur im Februar 1965 leistete ich von 1965-1967 Wehrdienst.

Im Sommersemester 1967 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Universität in Erlangen, wo ich im Wintersemester 1967/68 den ersten Teil, im Sommersemester 1969 den zweiten Teil der zahnärztlichen Vorprüfung und im Mai 1972 das Staatsexamen erfolgreich ablegte.

Die Approbation als Zahnarzt erfolgte am 31. Mai 1972.

Erlangen, August 1972

